

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwigs-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. P. Falkai

Gedächtnisleistungen in Assoziation mit Polymorphismen des *FOXP2*- Gens

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Timon Gregor Nawrath

aus München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Fries

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.06.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung.....	4
2.1 Gedächtnis.....	4
2.1.1 Gedächtnis- und Lernprozesse.....	4
2.1.2 Zeitliche Klassifikation von Gedächtnissystemen	4
2.1.2.1 Sensorisches Gedächtnis	5
2.1.2.2 Kurzzeitgedächtnis.....	6
2.1.2.3 Arbeitsgedächtnis.....	7
2.1.2.4 Das Langzeitgedächtnis.....	8
2.1.3 Unterteilung des Langzeitgedächtnisses	8
2.1.3.1 Deklaratives Gedächtnis	9
2.1.3.2 Non-deklaratives Gedächtnis	9
2.1.4 Anatomische Strukturen von Lern- und Gedächtnisprozessen.....	11
2.1.5 Neuronale Grundlagen des Gedächtnisses	12
2.2 Genetik des Gedächtnisses und kognitiver Fähigkeiten.....	13
2.2.1 Heritabilität des Gedächtnisses und kognitiver Fähigkeiten	13
2.2.1.1 Adoptionsstudien.....	15
2.2.1.2 Zwillingsstudien.....	16
2.2.2 Molekulargenetische Grundlagen	18
2.2.2.1 Kopplungsstudien.....	20
2.2.2.2 Assoziationsstudien	20
2.2.2.3 GWAs und Kandidatengene der Intelligenz	21
2.3 Schizophrenie	22
2.3.1 Symptomatik und Klassifikation der Schizophrenie	23
2.3.2 Kognitive Störungen bei Schizophrenie.....	24
2.3.3 Epidemiologie der Schizophrenie	25

2.3.4 Ätiopathogenese der Schizophrenie	26
2.3.4.1 Umweltfaktoren	27
2.3.4.2 Genetische Faktoren	27
2.3.4.3 Biochemische Veränderungen	29
2.3.4.4 Hirnstrukturelle Veränderungen	29
2.4 Das Forkhead Box P2- (<i>FOXP2</i>) Gen	30
2.4.1. Die Entdeckung des <i>FOXP2</i> - Gens	30
2.4.2 Struktur des <i>FOXP2</i> - Gens und des <i>FOXP2</i> - Protein	31
2.4.3 <i>FOXP2</i> Mutationen und Phänotypen der Betroffenen	34
2.4.4 Evolution des <i>FOXP2</i> - Gens	42
2.4.5 Tiermodelle	42
2.4.5.1 <i>Foxp2</i> bei der murinen Entwicklung	43
2.4.5.2 <i>Foxp2</i> und Mausartikulation	44
2.4.5.3 <i>Foxp2</i> , Erlernen motorischer Fähigkeiten und synaptische Plastizität	45
2.4.5.4 Humanisierte <i>FOXP2</i> - Mausmodelle	45
2.4.5.5 <i>FoxP2</i> bei Singvögeln	46
2.4.6 Die Funktion des <i>FOXP2</i> - Gens	47
2.4.6.1 <i>FOXP2</i> Expression	47
2.4.6.2 <i>FOXP2</i> Zielgene (Targets)	49
2.4.6.3 <i>FOXP2</i> Funktion in der neuronalen Entwicklung	52
2.4.7 Assoziationen von Varianten und Einzelnukleotidpolymorphismen des <i>FOXP2</i> - Gens mit	53
2.4.7.1 PolyQ- Varianten	53
2.4.7.2 Assoziation zwischen <i>FOXP2</i> Polymorphismen und Schizophrenie ..	54
2.4.7.3 Assoziation zwischen <i>FOXP2</i> Polymorphismen und diversen Phänotypen	56
2.5 Fragestellung	59
3. Material und Methoden	61

3.1 Studiendesign	61
3.1.1 Voraussetzungen der Studiendurchführung	61
3.1.2 Gesunde Kontrollprobanden.....	61
3.1.3 Schizophrene Patienten	62
3.2 Auswahlverfahren gesunder Kontrollprobanden	63
3.2.1 Telefonscreening	63
3.2.2 Anamnesebogen	64
3.2.3 Körperliche Untersuchung	64
3.2.4 Mini- Mental- Status- Test (MMST).....	65
3.2.5 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II).....	65
3.2.6 Family History Assessment Module (FHAM)	66
3.2.7 Hamburg – Wechsler – Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R).....	66
3.2.8 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)	67
3.3.Auswahlverfahren von Patienten mit Schizophrenie	67
3.3.1 Standardisierte Anamneseerhebung	67
3.3.2 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID I)	67
3.3.3 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)	68
3.3.4 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	68
3.3.5 Family History Assessment Module (FHAM)	69
3.4 Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)	69
3.4.1 Untertests des WSM-R	70
3.4.1.1 Information und Orientierung.....	70
3.4.1.2 Mentale Kontrolle	71
3.4.1.3 Figurales Gedächtnis	72
3.4.1.4 Logisches Gedächtnis I (Textreproduktion I).....	72
3.4.1.5 Visuelle Paarerkenntung I	72
3.4.1.6 Verbale Paarerkenntung I	73

3.4.1.7 Visuelle Wiedergabe I	74
3.4.1.8 Zahlenspanne (Verbale Merkspanne)	74
3.4.1.9 Blockspanne (Visuelle Merkspanne)	75
3.4.1.10 Logisches Gedächtnis II (Verzögerte Textreproduktion)	75
3.4.1.11 Visuelle Paarererkennung II	76
3.4.1.12 Verbale Paarererkennung II	76
3.4.1.13 Visuelle Wiedergabe II	76
3.4.2 Auswertung und Interpretationshinweise der WMS-R	77
3.4.3 Statistische Eigenschaften der WMS-R	77
3.4.3.1. Reliabilität.....	77
3.4.3.2 Einfluss demographischer Variablen auf die WMS-R Werte	78
3.4.3.3 Validität	79
3.5 Laborverfahren.....	80
3.5.1 DNA-Extraktion.....	80
3.5.2 Konzentrationseinstellung der DNA.....	81
3.5.3. Genotypisieren	82
3.6 Statistische Auswertung.....	90
4. Ergebnisse.....	91
4.1. Untersuchte Polymorphismen	91
4.2 Assoziation der Polymorphismen mit den Leistungsaspekten des WMS-R	92
4.2.1 Verbales Gedächtnis	93
4.2.2 Visuelles Gedächtnis	93
4.2.3 Allgemeines Gedächtnis.....	94
4.2.4 Aufmerksamkeit und Konzentration.....	95
4.2.5 Verzögerte Wiedergabe.....	95
4.2.6 Zusammenfassung der Leistungsaspekte des WMS-R.....	96
4.3. Assoziation der Polymorphismen mit den Subtests des WMS-R	98
4.3.1 Figurales Gedächtnis.....	98

4.3.2 Logisches Gedächtnis I	99
4.3.3 Visuelle Paarerkenung I	100
4.3.4 Verbale Paarerkenung I.....	101
4.3.5 Logisches Gedächtnis II	102
4.3.6 Verbale Paarerkenung II.....	103
4.3.7 Zusammenfassung der Subtests des WMS-R.....	104
4.4 Haplotypen des <i>FOXP2</i> - Gens.....	105
4.4.1 LD- Blockstruktur der 20 Polymorphismen des <i>FOXP2</i> - Gens	106
4.4.2 Haplotypenanalyse der Leistungsaspekte des WMS-R.....	107
4.4.2.1 Verbales Gedächtnis.....	107
4.4.2.2 Visuelles Gedächtnis.....	107
4.4.2.3 Allgemeines Gedächtnis	108
4.4.2.4 Aufmerksamkeit und Konzentration	109
4.4.2.5 Verzögerte Wiedergabe	109
4.4.3 Haplotypenanalyse der Subtests des WMS-R.....	110
4.4.3.1 Figurales Gedächtnis	110
4.4.3.2 Logisches Gedächtnis I.....	111
4.4.3.3 Visuelle Paarerkenung I	111
4.4.3.4 Verbale Paarerkenung I	112
4.4.3.5 Logisches Gedächtnis II.....	113
4.4.3.6 Verbale Paarerkenung II	113
4.4.3.7 Visuelle Wiedergabe II	114
5. Diskussion	115
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	115
5.2 Diskussion der Methoden.....	118
5.3 Diskussion der Ergebnisse.....	127
5.4. Ausblick.....	136
6. Abkürzungen und Fachbegriffe.....	137

7. Literaturverzeichnis.....	139
8. Danksagung	188
9. Lebenslauf	189
10. Eidesstattliche Versicherung	190

1. Zusammenfassung

Für kognitive Prozesse und Gedächtnisleistungen wurde ein bedeutender heritabler Anteil postuliert. Als Kandidatengene, die die genetischen Einflüsse vermitteln, kommen neben Genen, die an der Neurotransmission beteiligt sind auch solche in Betracht, die eine wichtige Rolle an der neuronalen Zelldifferenzierung und am Neuritenwachstum spielen. Verschiedene Arbeiten weisen darauf, dass das *FOXP2*-Gen an der neuralen Entwicklung und am Neuritenwachstum beteiligt ist, was dem morphologischen Korrelat kognitiver Prozesse und der Gedächtnisleistungen entspricht. *FOXP2* Haploinsuffizienzen bewirken beim Menschen neben einer Developmental Verbal Dyspraxia auch kognitive Defizite. Heterozygote knock-down Tiermodelle zeigen Schwierigkeiten beim stimmlichen Lernen sowie beim Lernen motorischer Fertigkeiten. Das Gedächtnis bildet dabei die Grundlage des Lernens. Ferner scheint das *FOXP2*-Gen bei bestehenden neuropsychiatrischen Erkrankungen die Schwere der Symptome zu modulieren.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Einflüsse von 20 Polymorphismen des *FOXP2*-Gens, rs1005958, rs10228494, rs10262103, rs10266297, rs10269986, rs10486026, rs1058335, rs10953766, rs1229760, rs12705966, rs1456029, rs1456031, rs17372022, rs1852469, rs2061183, rs2106900, rs2396753, rs4236599, rs6969376 und rs7795397, auf die Gedächtnisleistungen untersucht. Dazu wurde genomische DNA einer Gesamtstichprobenpopulation, bestehend aus 884 mitteleuropäischen Kaukasiern, genotypisiert. Die Stichprobenpopulation setzte sich aus 526 gesunden Kontrollprobanden und 358 an Schizophrenie erkrankten Patienten zusammen. Die Genotyp- sowie Haplotypfrequenzen wurden mit den erzielten Leistungen eines Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests (WMS-R: Wechsler-Memory-Scale in der revidierten Fassung, 2000) verglichen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war einen möglichen Zusammenhang zwischen den Genotyp- und Allelverteilungen sowie den Haplotypen und der phänotypischen Ausprägung von Gedächtnisleistungen zu identifizieren.

Von den 20 untersuchten Polymorphismen des *FOXP2*-Gens auf Chromosom 7, waren 19 in Introns lokalisiert und ein SNP in Exon 17, wobei es sich dabei um eine nicht codierende Transkriptvariante bzw. eine nicht translatierte Regionsvariante im 3' Bereich des Gens handelt. Die Auswertung der erhobenen Daten ergab bei den

Subtests Verbale Paarererkennung I, Logisches Gedächtnis I, Visuelle Paarererkennung I sowie Figurales Gedächtnis für die drei SNPs rs10269986, rs1229760 und rs12705966 (LD-Block 2) signifikante Assoziationen. Dabei waren die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T und rs12705966G mit besseren, die Allele der SNPs rs10269986G, rs1229760C und rs12705966A mit schlechteren Leistungen assoziiert. Dementsprechend waren auch die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T und rs12705966G mit besseren, die Allele der SNPs rs10269986G, rs1229760C und rs12705966A mit schlechteren Leistungen in den Leistungsaspekten Verbales Gedächtnis sowie Visuelles Gedächtnis, die aus den oben genannten Subtests bestehen sowie in dem Leistungsaspekt Allgemeines Gedächtnis, der die Leistungsaspekte Verbales Gedächtnis und Visuelles Gedächtnis beinhaltet, assoziiert. Bei der Haplotypenanalyse des LD-Block 2 war der Haplotyp GCAG, bei den zuvor genannten Subtests und den daraus bestehenden Leistungsaspekten mit jeweils signifikant niedrigeren Werten assoziiert. Der bis auf den letzten SNP komplementäre Haplotyp ATGG war mit signifikant höheren Werten assoziiert. Das gleiche Bild zeigte sich für den Subtest Verbale Paarererkennung II und den daraus bestehenden Leistungsaspekt Verzögerte Wiedergabe. Auch hier waren die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T und rs12705966G mit besseren, die Allele der SNPs rs10269986G, rs1229760C und rs12705966A mit schlechteren Leistungen assoziiert. Der Haplotyp GCAG war mit jeweils signifikant niedrigeren Werten, der Haplotyp ATGG mit signifikant höheren Werten assoziiert. Die signifikanten Assoziationen dieser SNPs spiegeln sich somit auch in den entsprechenden Haplotypen wider. Ferner lassen sich die signifikanten Assoziationen der jeweiligen Allele der SNPs über die entsprechenden Haplotypen von den Subtests über die Leistungsaspekte nachverfolgen.

Bei den Leistungsaspekten Allgemeines Gedächtnis und Verbales Gedächtnis zeigten die Polymorphismen rs2106900, rs10266297, rs6969376 (LD-Block 1) sowie rs1456031, rs1005958 und rs4236599 (LD-Block3) signifikante Unterschiede.

Bei den Subtests, die Bestandteil der Leistungsaspekte sind, traten dementsprechend zahlreiche signifikante Assoziationen auf.

Der Haplotyp CCGTC, bestehend aus den Polymorphismen rs1456031, rs1005958, rs10953766, rs4236599 und rs1058335 (LD-Block 3), hatte in den Leistungsaspekten Verbales und Allgemeines Gedächtnis sowie Verzögerte Wiedergabe jeweils signifikant niedrigere Werte. Die verschiedenen Haplotypen des LD-Blocks 1,

bestehend aus rs7795397, rs1852469, rs10486026, rs10228494, rs10262103, rs17372022, rs2106900, rs10266297, rs2396753 und rs6969376, präsentierten in unterschiedlichen Leistungsaspekten signifikante Assoziationen. Bei den Subtests ergaben sich wiederum zahlreiche signifikante Assoziationen.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass einige der 20 untersuchten Polymorphismen einen Einfluss auf die Phänotypen von Gedächtnisleistungen bei mitteleuropäischen Kaukasiern haben könnten.

2. Einleitung

2.1 Gedächtnis

2.1.1 Gedächtnis- und Lernprozesse

Für den Begriff des Lernens gibt es in der Literatur viele verschiedene Definitionen. Lernen kann unter anderem als beiläufiger oder absichtlicher, kollektiver oder individueller Erwerb von körperlichen, geistigen, sozialen Kenntnissen, Fertigkeiten und Fähigkeiten definiert werden. Der Lernprozess bewirkt relativ stabile Veränderungen des Denkens, Fühlens oder Verhaltens auf Grund von neuen Erfahrungen oder Einsichten. Als Gedächtnis wird die Fähigkeit zur Enkodierung, Retention / Konsolidierung und zum Abruf von gelernten Informationen bezeichnet. Der Prozess der Reizaufnahme und die Informationsüberführung in eine mentale Repräsentation werden als Enkodierung beschrieben. Retention / Konsolidierung bezeichnet die Speicherung der Informationen und Abruf (engl.: *retrieval*) ist der Prozess des Wiederauffindens gespeicherter Informationen (Zimbardo et al., 2004; Gruber, 2011). Am Lernprozess sind sowohl die verschiedenen Gedächtnissysteme wie auch Veränderungen auf molekularer Ebene beteiligt. Die synaptische Plastizität bildet die neurophysiologische Grundlage von Gedächtnis- und Lernprozessen (Hebb, 1949; Martin et al., 2000).

2.1.2 Zeitliche Klassifikation von Gedächtnissystemen

Je nach Dauer der Informationsspeicherung wird das Gedächtnis in verschiedene Subsysteme unterteilen. Üblicherweise wird zwischen dem sensorischen Gedächtnis (sensorisches Register bzw. Ultrakurzzeitgedächtnis) mit einem Informationszerfall nach wenigen Hundertstelsekunden sowie dem Kurzzeitgedächtnis, dem Arbeitsgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis unterschieden (Atkinson & Shiffrin, 1968; Baddeley, 1986; Baddeley, 2012). Eingehende sensorische Informationen

gelangen vorerst in eines der sensorischen Register. Als nächstes kann diese Information verworfen werden oder in das Kurzzeitgedächtnis gelangen, wobei diese Informationsweiterleitung von Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungsprozessen bestimmt wird. Im Kurzzeitgedächtnis wird die Information solange gespeichert, bis sie durch eine neue Information ersetzt oder gelöscht wird. Die Information kann alternativ vom Kurzzeitgedächtnis dauerhaft ins Langzeitgedächtnis überführt werden. Der Prozess der Aufrechterhaltung von Informationen wird erhaltendes Wiederholen oder Rehearsal genannt (Atkinson & Shiffrin, 1968; Birbaumer & Schmidt, 2006; Gruber, 2011; Abbildung 1).

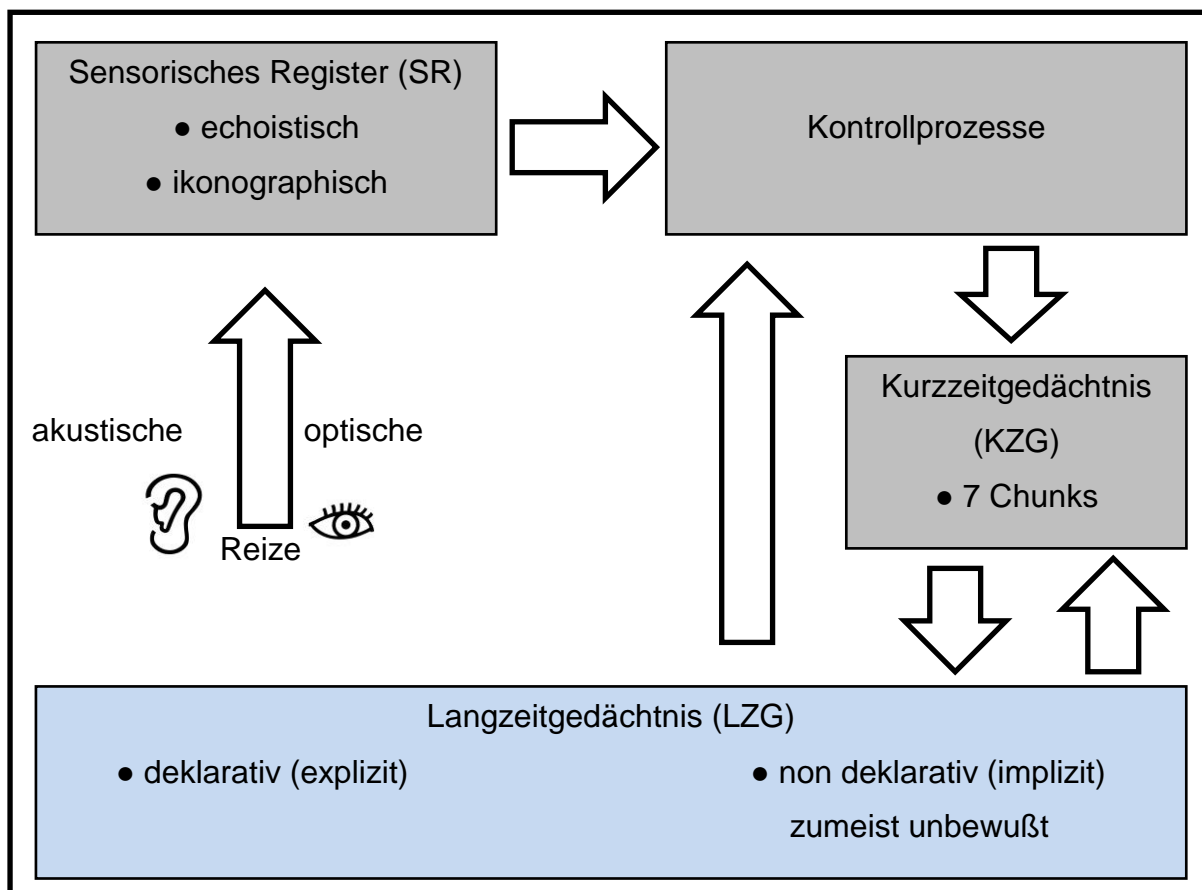


Abbildung 1: Modell der Informationsspeicherung im Gedächtnis; SR= sensorisches Register; KZG= Kurzzeitgedächtnis; LZG= Langzeitgedächtnis. (modifiziert nach Atkinson & Shiffrin, 1968).

2.1.2.1 Sensorisches Gedächtnis

Das sensorische Gedächtnis speichert die über die Sinnesorgane ankommenden Informationen und ist für jede Sinnesmodalität spezifisch. Eingehende sensorische

Informationen werden durch das ikonografische Gedächtnis für das visuelle System und das echoische Gedächtnis für das auditive System kurzzeitig zwischengespeichert, bis sie interpretiert, gefiltert und bewertet werden und in permanentere Repräsentationen überführt werden können. Das ikonografische Gedächtnis kann Informationen für etwa 15 Millisekunden (Sperling, 1960), das echoische Gedächtnis für etwa 2 bis 4 Sekunden (Darwin et al., 1972) speichern. Für die Übertragung der Informationen in nachfolgende Gedächtnissysteme spielen steuerbare Prozesse von Bewusstsein und Aufmerksamkeit eine Rolle, nicht jedoch für das sensorische Gedächtnis selbst (Birbaumer & Schmidt, 2006; Gruber, 2011).

2.1.2.2 Kurzzeitgedächtnis

Das Kurzzeitgedächtnis speichert Informationen für einen Zeitraum von Minuten, zeigt jedoch eine wesentlich geringere Kapazität als das sensorische Gedächtnis. Es handelt sich um einen Speicher, der wenige Inhalte unmittelbar aktiviert hält und zur Verfügung stellen kann. Im Kurzzeitgedächtnis werden Informationen weiterverarbeitet, die in das Langzeitgedächtnis überführt werden (Atkinson & Shiffrin, 1968; Birbaumer & Schmidt, 2006; Gruber, 2011). Es verfügt über eine begrenzte Kapazität von 7 (+/-2) Informationseinheiten, die auch *Chunks* genannt werden. Der spezifische Inhalt einzelner *Chunks* wird dabei als unbedeutend für das Kurzzeitgedächtnis erachtet, während der Informationsgehalt (*bits*) der *Chunks* sehr unterschiedlich sein kann und aus Binärzahlen, Dezimalzahlen, Buchstaben oder Wörtern bestehen kann (Miller, 1956). Verschiedene neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses geringer ausfällt als von Miller (1956) angenommen und vermutlich eher im Bereich zwischen 3 bis 4 *Chunks* liegt (Cowan, 2001; Gobet 2004; Gilchrist et al., 2008; Baddeley, 2012). Die Kapazität ist zudem von weiteren Faktoren abhängig, wie z.B., ob für präsentierte Informationen bereits Einträge im Langzeitgedächtnis vorhanden sind (Chase & Simon, 1973).

Die Retentionsdauer für Informationen im Kurzzeitgedächtnis beträgt etwa 20 Sekunden (Murdock, 1961). Dabei handelt es sich jedoch nicht um einen fixen Wert, da bereits bestehende Informationen im Langzeitgedächtnis zur Interferenz mit neuen Informationen im Kurzzeitgedächtnis führen und somit die Retentionsdauer des Kurzzeitgedächtnisses beeinflussen (Keppel & Underwood, 1962).

2.1.2.3 Arbeitsgedächtnis

Das Kurzzeitgedächtnis aus dem modalen Gedächtnismodell von Atkinson & Shiffrin (1968) wurde zunehmend von dem Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (1986) abgelöst und weiterentwickelt (Baddeley, 2012; Mansouri et al., 2015). Wie auch beim Kurzzeitgedächtnis lassen neuere Untersuchungen vermuten, dass die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses vermutlich in einem Bereich zwischen 3 bis 4 *Chunks* liegt (Chen & Cowan, 2005; Chen & Cowan 2009; Baddeley, 2012; Li et al., 2013). Das Modell des Arbeitsgedächtnis beinhaltet zwei Systeme zur kurzfristigen Informationsspeicherung: die phonologische Schleife und den räumlich-visuellen Notizblock. Die zentrale Exekutive koordiniert diese beiden Systeme. Später kam noch der episodische Puffer als weiteres System hinzu (Baddeley, 1998; Baddeley, 2000; Baddeley, 2003; Baddeley, 2012). Die phonologische Schleife dient zur Speicherung sprachlicher und auditorischer Informationen, die durch den Rehearsal Prozess relativ lange verfügbar bleiben können. Der räumlich-visuelle Notizblock dient der temporären Speicherung von visuellen Wahrnehmungen und Vorstellungen. Dieses System besteht aus einem Subsystem für Objektmerkmale und einem Subsystem für räumliche Informationen. Die zentrale Exekutive ist die wichtigste Komponente und stellt eine Kontrolleinheit dar, die beide Systeme kontrolliert und alle Prozesse des Arbeitsgedächtnisses initiiert und koordiniert (Baddeley, 1996; Baddeley, 2012). Der episodische Puffer ist ein temporäres multimodales Speichersystem mit begrenzter Speicherkapazität und wird auch von der zentralen Exekutive gesteuert. Über den episodischen Puffer steht die zentrale Exekutive mit dem Langzeitgedächtnis in Verbindung.

Die Kapazität bzw. Funktion des Arbeitsgedächtnisses korreliert hochgradig mit den Leistungen bei Intelligenztests bzw. der generellen Intelligenz (g) (Wright et al., 2001; Süß et al., 2002; Oberauer et al., 2005). Das Arbeitsgedächtnis wird dem dorsolateralen präfrontalen Kortex zugeordnet (Braver et al., 2001; Gottesman & Gould, 2003). Die phonologischen Prozesse des Arbeitsgedächtnisses sind dabei im anterioren präfrontalen Kortex lokalisiert, die visuellen Prozesse hingegen in posterioren Abschnitten des Sulcus frontalis (Gruber, 2001).

2.1.2.4 Das Langzeitgedächtnis

Das Langzeitgedächtnis ist schließlich das letzte Stadium des Mehrspeichermodells nach Atkinson & Shiffrin (1968). Bei diesem dauerhaften Speichersystems des Gehirns handelt es sich nicht um eine einheitliche Struktur, sondern vielmehr um verschiedene Speicherleistungen für sensorische und nicht-sensorische Informationen. Die Informationen können von Minuten über Jahre bis ein Leben lang gespeichert werden. Die Kapazität scheint im Gegensatz zum Kurzzeitgedächtnis unbegrenzt zu sein. Folgende Prozesse des Langzeitgedächtnisses lassen sich unterscheiden: Unter Enkodierung wird das Abspeichern von Informationen im Gedächtnis verstanden. In der Retentions- / Konsolidierungsphase werden wichtige Informationen durch neuronale Festigung der Gedächtnisspur bewahrt. Schließlich werden während der Abrufphase gespeicherte Informationen reproduziert oder rekonstruiert. In der Phase des Vergessens kommt es durch den Zerfall von Gedächtnisspuren oder Interferenz ähnlicher Gedächtnisinhalte zum Informationsverlust (Gruber, 2011). Um neue Gedächtnisinformationen in das Langzeitgedächtnis zu überführen und diese Informationen zu bewahren, ist das bewusste Abrufen und Zirkulieren der Informationen im Arbeitsgedächtnis von Bedeutung. Die Festigung von Gedächtnisinhalten nimmt mit der Relevanz, der Anzahl der Assoziationen sowie der emotionalen Beteiligung zu (Cahill et al., 1994; Spitzer, 2007). Die Inhalte des Kurzzeitgedächtnisses werden als Aktivierung von Neuronen gespeichert (Liebe et al., 2012). Wohingegen die Inhalte des Langzeitgedächtnisses als hirnstukturelle Veränderungen gespeichert werden und auch durch epigenetische Mechanismen (z.B. DNA-Methylierung) beeinflusst werden (Miller et al., 2007). Auch genetische Polymorphismen können mit den Leistungen des Langzeitgedächtnisses assoziiert sein (Papassotiropoulos et al., 2005).

2.1.3 Unterteilung des Langzeitgedächtnisses

Das Langzeitgedächtnis wird weiterhin in zwei Formen, die verschiedene Arten von Informationen speichern, unterteilt. Zum einen in das deklarative oder explizite Gedächtnis, wobei sich explizit auf den Abrufprozess innerhalb des deklarativen Gedächtnisses bezieht (Gruber, 2011). Im deklarativen Gedächtnis sind

bewusstseinsfähige Informationen gespeichert, die deklariert werden können. Zum anderen in das non-deklarative oder implizite Gedächtnis, dabei bezieht sich implizit auf den Abrufprozess innerhalb des non-deklarativen Gedächtnisses (Gruber, 2011). Das non-deklarative Gedächtnis speichert unter anderem Fertigkeiten, Verhaltensweisen, Resultate von Konditionierungsprozessen und Priming. Priming bedeutet, dass die Verarbeitung eines Reizes beeinflusst wird, indem ein vorheriger Reiz der gleichen Kategorie implizite Gedächtnisinhalte aktiviert. Diese beiden Gedächtnisformen werden in unterschiedlichen Gehirnarealen verarbeitet und sind voneinander unabhängig (Squire et al., 1993).

2.1.3.1 Deklaratives Gedächtnis

Innerhalb des deklarativen Gedächtnisses werden das episodische und das semantische Gedächtnis unterschieden. Das semantische Gedächtnis enthält Wissen über Ereignisse und Fakten, die von der eigenen Person unabhängig sind. Im episodischen Gedächtnis sind Informationen über Episoden, Ereignisse und Tatsachen aus dem eigenen Leben abgelegt. Trotz dieser Trennung ist eine Interaktion beider Systeme möglich (Tulving, 1972; Gruber, 2011).

Eine wichtige Rolle für das episodische Gedächtnis spielen der mediale Temporallappen, der Nucleus anterior thalami, der Mammilarkörper, der Fornix und der präfrontale Kortex (Desgranges et al., 1998; Nyberg, 1998; Squire et al., 2004; Wolk & Budson, 2010). Die Enkodierung in das episodische Gedächtnis findet im linken präfrontalen Kortex statt, Retrieval hingegen eher im rechtseitigen präfrontalen Kortex (Fletcher et al., 1997; Desgranges et al., 1998; Tulving, 2002). Für das semantische Gedächtnis ist besonders der inferiore laterale Temporallappen von Bedeutung (Wolk & Budson, 2010). Eine Übersicht ist in Abbildung 2 dargestellt.

2.1.3.2 Non-deklaratives Gedächtnis

Das non-deklarative Gedächtnis besteht ebenfalls aus einigen Untergruppen. Diese Subgruppen bilden eine heterogene Gruppe, die einige Arten des Lernvermögens und verschiedene Gedächtnisfähigkeiten beinhaltet. Diese Untergruppen haben gemeinsam, dass die Wiedergabe von Gedächtnisinhalten unbewusst, automatisch

und ohne Willensanstrengung erfolgt (Gruber, 2011). Das non-deklarative Gedächtnis beinhaltet folgende Subgruppen (Squire et al., 1993; Squire, 2004): das prozedurale Gedächtnis, das ein Speicher für automatisierte Fertigkeiten und Verhaltensroutinen darstellt, das Priming und perzeptuelle Lernen, die Konditionierung und Non-assoziative Lernformen, bestehend aus Habituation und Sensitivierung. Habituation wird auch erlernte Verhaltensunterdrückung oder Gewöhnung genannt und bezeichnet eine einfache und meist unbewusste Form des Lernens, bei der sich die Reaktion auf einen wiederholt unbedeutenden Reiz abschwächt. Der gegenteilige Prozess, die Zunahme der Reaktion bei wiederholter Darbietung eines Reizes, wird als Sensitivierung bezeichnet (Gruber, 2011; Cevik, 2014). Die Konditionierung ist eine Lerntheorie, die das Erlernen von Reiz-Reaktionsmustern beschreibt (Clark & Squire, 1998; Cevik, 2014). Das non-deklarative Gedächtnis ist neben Kortexarealen hauptsächlich in den Basalganglien und im Cerebellum lokalisiert (Thompson, 1988; Squire, 2004). Eine Übersicht ist in Abbildung 2 dargestellt.

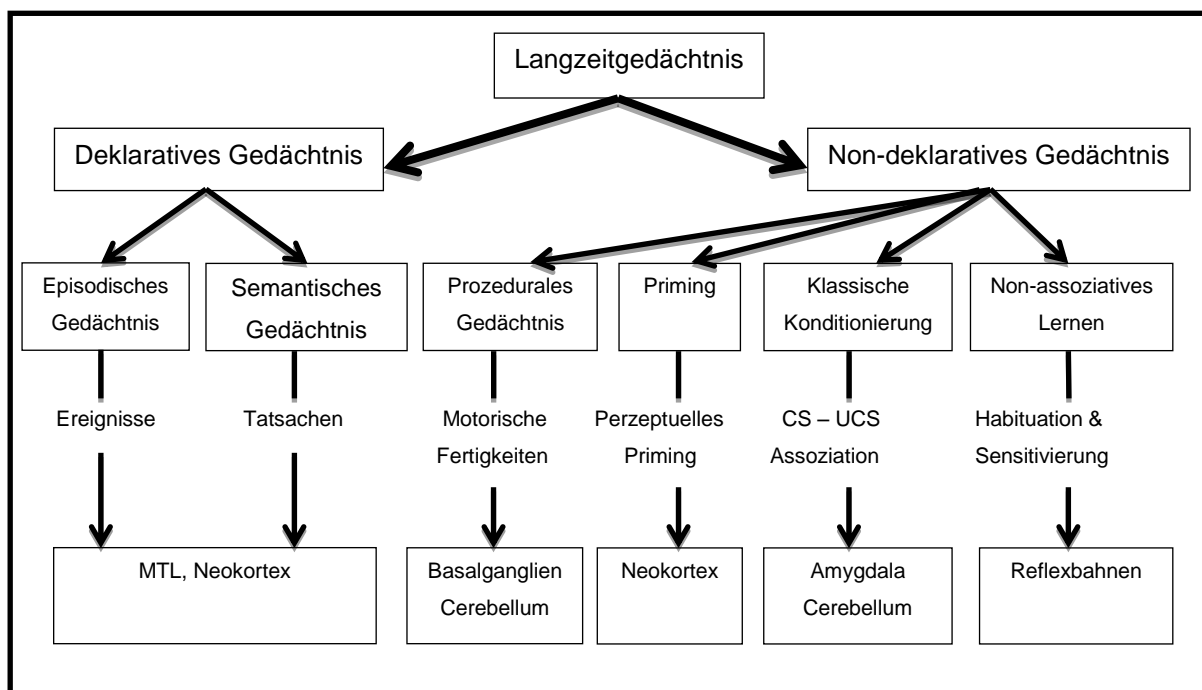


Abbildung 2: Taxonomie des Langzeitgedächtnisses, Auswirkungen auf das Verhalten und vereinfachte Zuordnung beteiligter Strukturen; MTL=Medialer Temporallappen; CS=Konditionierter Stimulus; UCS=unkonditionierter Stimulus; (modifiziert nach Squire, 2004).

2.1.4 Anatomische Strukturen von Lern- und Gedächtnisprozessen

Für Lern- und Gedächtnisprozesse stellen unter anderem neben dem präfrontalen Kortex der Hippocampus eine wichtige anatomische Struktur dar (Parkin, 1996; Parkin, 1997; Desgranges et al., 1998; Thierry et al., 2000). Der präfrontale Kortex ist neben kognitiven und emotionalen Gedächtnisprozessen auch in die Steuerung motorischer Prozesse involviert. Des Weiteren steuert er Aufmerksamkeits- und Entscheidungsprozesse und ist mit der Handlungsplanung betraut (Barbas, 2000; Faw, 2003). Der präfrontale Kortex ist bedeutsam für Prozesse des Arbeitsgedächtnisses (Sanchez-Santed et al., 1997) und ist über neuronale Netzwerke eng mit dem limbischen System verbunden (Catani et al., 2013; Rolls, 2013). Das limbische System, bestehend unter anderem aus Hippocampus, Fornix, Corpus mamillare, Gyrus cinguli, Amygdala, Nuclei anterioventrales des Thalamus, Gyrus parahippocampalis und Septum pellucidum, speichert eingehende Informationen und bewertet diese emotional und kognitiv (Calabrese & Markowitsch, 2003; Catani et al., 2013; Rolls, 2013). Die Amygdala und der Hippocampus sind dabei von großer Bedeutung (Kandel et al., 2014). Der Hippocampus erhält Informationen vom Assoziationskortex, vom cingulären Kortex und von subkortikalen Regionen und sendet auch Informationen an diese. Ferner erhält er Informationen, die emotionale Reize betreffen von der Amygdala. Der Hippocampus ist somit in der Lage über seine neuronalen Verbindungen die Bedeutung der Informationen zu bewerten und spezifische Ereignisse in den richtigen Zusammenhang zu setzen (Richter-Levin & Akirav, 2003). Die Amygdala wird bei emotional erregenden Erlebnissen aktiviert und verstärkt über eine gesteigerte synaptische Plastizität in anderen Hirnregionen die Bildung vom emotionsbezogenem Gedächtnis (LeDoux, 1992, 1993; Richter-Levin & Akirav, 2003; Phelps & LeDoux, 2005). Die Fähigkeit der Amygdala für Informationen mit emotionalem Bezug ein stärkeres Gedächtnis bzw. Erinnerungsvermögen zu bilden, wird als *emotional tagging* bezeichnet (Richter-Levin & Akirav, 2003). Für das deklarative Gedächtnis scheint das limbische System eine wichtige Rolle zu spielen (Squire et al., 1993), nicht jedoch für das non-deklarative Gedächtnis (Squire & McKee, 1993).

2.1.5 Neuronale Grundlagen des Gedächtnisses

Die Speicherung von Gedächtnisinhalten ist das Ergebnis zahlreicher dynamischer interaktiver Prozesse wie beispielsweise das Enkodieren, die Konsolidierung und das Retrieval. Diese dynamischen Prozesse können auf den unterschiedlichen Ebenen der Hirnorganisation und in verschiedenem Ausmaß von einfachen bis hin zu komplexen Gedächtnissystemen beobachtet werden. Diese Dynamik beginnt mit molekularen und zellulären Modifikationen auf der Ebene der individuellen synaptischen Verbindung und erstreckt sich auf Modifikationen vielfältiger synaptischer Verbindungen in größeren neuronalen Netzwerken. Die synaptische Plastizität ist dabei von grundlegender Bedeutung (Kandel et al., 2014). Hebb (1949) postulierte, dass die synaptische Übertragungsstärke durch die eigene Aktivität verändert werden kann und gilt als Entdecker der synaptischen Plastizität. Hebb-Synapsen verstärken bei simultaner Aktivität ihre synaptische Verbindung. Es existieren jedoch viele verschiedene Arten der synaptischen Plastizität. Unterschiede bestehen in der Richtung: Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) (Siegelbaum & Kandel, 1991; Bear & Malenka, 1994; Kandel et al., 2014), der Dauer: Langzeitplastizität und Kurzzeitplastizität (Mulder et al., 1997; Kandel et al., 2014) und in der synaptischen Spezifität: homo und heterosynaptisch (Abraham & Goddard, 1983; Kerr & Abraham, 1996).

Durch Aktionspotentiale ausgelöste neuronale Erregungen können verschiedene Signalkaskaden aktivieren, die zu kurz- und auch langfristigen Veränderungen der Synapse und deren Effizienz führen. Zu den kurzfristigen Veränderungen zählen die Modulation der Neurotransmitterausschüttung des präsynaptischen Neurons und die Phosphorylierung verschiedener zellulärer Proteine über den cAMP-Signalweg (Kandel, 2001; Kandel et al., 2014). Für langfristige Veränderungen ist die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, die die Genexpression steuern und somit die Proteinbiosynthese regulieren, notwendig (Martin et al., 1997; Kandel et al., 2014). Die Transkriptionsfaktoren CREB-1 (Dash et al., 1990) und CREB-2 (Bartsch et al., 1995) sind dabei von großer Bedeutung (Kandel et al., 2014). Diese Transkriptionsfaktoren werden serotoninabhängig mittels microRNA reguliert (Rajasethupathy et al., 2012). Des Weiteren existieren verschiedene andere epigenetische Mechanismen, die die Transkription regulieren (Guan et al., 2002; Hsieh & Gage, 2005; Kandel et al., 2014).

Ein weiterer Mechanismus, der die synaptische Übertragung beeinflusst und zu strukturellen Veränderungen führen kann, besteht in der Aktivierung des NMDA-Rezeptors. Der aktivierte NMDA-Rezeptor führt zu einem starken Ca^{2+} Einstrom, der eine ganze Reihe an Signalwegen einschließlich CaMKII, PKA, PKC und MAPK, aktiviert. Diese Signalwege spielen für die LTP sowie für dessen Stabilisierung eine wichtige Rolle (Abel & Lattal, 2001; Malenka & Bear, 2004; Kerchner & Nicoll, 2008; Lisman et al., 2012; Kandel et al., 2014).

2.2 Genetik des Gedächtnisses und kognitiver Fähigkeiten

2.2.1 Heritabilität des Gedächtnisses und kognitiver Fähigkeiten

In vielfältigen Untersuchungen konnte belegt werden, dass genetische Faktoren, die die individuellen kognitiven Fähigkeiten wie Gedächtnis- und Intelligenzleistungen beeinflussen, größtenteils erblich sind (Deary, 1998; Plomin & Kosslyn, 2001; Gray & Thompson, 2004; Deary et al., 2006). Dem gegenüber stehen soziodemographische Einflussfaktoren wie z.B. Erziehung, Schulbildung, Geschlecht, soziale Herkunft und familiäre Umgebung (Gray & Thompson, 2004; Petrill et al., 2004a, b; Hart et al., 2007). Spearman (1904) führte den g-Faktor (g) (g für general) für die allgemeine Intelligenz ein, der die unterschiedlichen Leistungsbereiche beeinflusst. Vergleiche von Testmodulen der verschiedenen Intelligenztests zeigten eine positive Korrelation innerhalb der Tests. Dies ließ den Schluss zu, dass ein allgemeiner Faktor, der Aufschluss über die individuelle Intelligenz gibt, existiert und ein Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Leistungsbereichen und der allgemeinen Intelligenz bzw. dem g-Faktor besteht. Neben dem g-Faktor existieren weitere spezifische Intelligenzfaktoren.

Mittels Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien ist es möglich das Ausmaß der genetischen Komponente der allgemeinen Intelligenz abzuschätzen. Bei diesen Erblichkeitsschätzungen werden Individuen mit unterschiedlicher genetischer Verwandtschaft im Hinblick auf Ähnlichkeiten bzw. Übereinstimmungen bei bestimmten Verhaltensweisen oder Eigenschaften untersucht (Plomin & Loehlin, 1989; Jacobs et al., 2001). Die Heritabilität (h^2) stellt ein Maß für die Erblichkeit von

Eigenschaften dar und spiegelt den Anteil der Variation bei Testwerten wider, der genetischen Unterschieden zugeschrieben werden kann. Sie kann entweder in Prozent angegeben werden oder liegt dementsprechend je nach Eigenschaft zwischen 0 und 1 (Gray & Thompson, 2006). Zusammenfassend betrachtet zeigen die verschiedenen Studien, dass etwa 50% der Varianz der allgemeinen Intelligenz durch genetische Faktoren bedingt ist (McClearn et al., 1997; Plomin & Petrill, 1997; Petrill et al., 2004a). Weitere Studien belegen, dass die Heritabilität (h^2) des Intelligenzfaktors g im Bereich zwischen 0,48 und 0,80 liegt (Devlin et al., 1997; McClearn et al., 1997; Finkel et al., 1998; Bouchard & McGue, 2003). Der Heritabilität für individuelle Unterschiede im Arbeitsgedächtnis liegt bei 43% bis 49% (Ando et al., 2001). Bei dem Arbeitsgedächtnis handelt es sich um ein System mit begrenzter Kapazität, das Menschen befähigt Informationen zeitweise zu speichern und zu bearbeiten und spielt für höhere kognitive Fähigkeiten wie Verständnis, Lernen, Planen und logischem Denken eine wesentliche Rolle (Baddeley, 1986; Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 1992). Das Arbeitsgedächtnis korreliert hochgradig mit dem Intelligenzquotienten bzw. der generellen Intelligenz (g) (Wright et al., 2001; Süß et al., 2002; Oberauer et al., 2005).

Überdies scheint das Hirnvolumen einen intelligenzbeeinflussenden Faktor darzustellen. Etwa 10% der Variabilität des IQ kann durch das Hirnvolumen vorhergesagt werden (Toga & Thompson, 2005). Auf MRI Untersuchungen basierende Studien schätzen die Korrelation zwischen dem Hirnvolumen und der Intelligenz von 0,33 (McDaniel, 2005) bis auf 0,40 bis 0,51 (Andreasen et al., 1993). Das Hirnvolumen zeigt eine hohe Heritabilität (h^2) und eine wesentliche Interkorrelation zwischen den verschiedenen Hirnregionen. Heritabilitätsschätzungen belegen, dass mehr als 50% der Varianz des Hirnvolumens genetischen Einflüssen zugeschrieben werden kann (Pennington et al., 2000). Genetische Faktoren beeinflussen signifikant kortikale Strukturen im Broca- und Wernicke- Areal ebenso wie in frontalen Hirnregionen. Frontale Hirnregionen spielen dabei eine wichtige Rolle für die Kapazität des Arbeitsgedächtnis (Toga & Thompson, 2005). Unterschiede in der frontalen grauen Substanz sind signifikant mit g , der selbst eine hohe Heritabilität zeigt, gekoppelt (Thompson et al., 2001). Die hohe Heritabilität ($h^2=0,82$) des Volumens der grauen Hirnsubstanz im gesamten Hirn wurde in einer weiteren Arbeit repliziert (Posthuma et al., 2002). Außerdem zeigten sich hohe Heritabilitäten für das Volumen der weißen Substanz im gesamten Gehirn ($h^2=0,87$), für g ($h^2=0,86$) und für

das Arbeitsgedächtnis ($h^2=0,67$). Ferner konnten Korrelationen zwischen g und dem Volumen der weißen (0,24) und grauen (0,25) Hirnsubstanz nachgewiesen werden, die ausschließlich durch genetische Faktoren bedingt sind. Das Arbeitsgedächtnis zeigte die größte Korrelation mit dem Hirnvolumen. Die Korrelation zwischen dem Hirnvolumen und g scheint durch gemeinsame genetische Faktoren vermittelt zu sein (Posthuma et al., 2002). Die Gehirnstruktur ist jedoch nicht ausschließlich durch genetische Faktoren bestimmt, da Umwelteinflüsse wie Lernen und Erfahrungen die regionalen Hirnvolumina verändern können (Draganski et al., 2004; Maguire et al., 2000).

Die kognitiven Fähigkeiten bzw. das Gedächtnis sind durch eine Interaktion von genetischen und Umweltfaktoren geprägt. Dabei ist nicht zu vernachlässigen, dass sich der Einfluss der Heritabilität auf die kognitiven Fähigkeiten im Alterungsprozess des Menschen verändert. Die Heritabilität von g nimmt von der frühen Kindheit (20%) über die spätere Kindheit (40%), die Adoleszenz (50%) bis in das Erwachsenenalter (60%) zu (McClearn et al., 1997). Für die Intelligenz in der Kindheit spielen Umweltfaktoren eine größere Rolle als im Erwachsenenalter (Boomsma et al., 1998). In höherem Alter spiegelt der Phänotyp zunehmend den Genotyp wider (Gray & Thompson, 2004).

Auch spezifische kognitive Funktionen sind in unterschiedlichem Ausmaß erblich. McClearn et al. (1997) zeigten Heritabilitäten von 62% für allgemeine kognitive Fähigkeiten, 55% für verbale Fähigkeiten, 32% für räumliches Vorstellungsvermögen, 62% für Verarbeitungsgeschwindigkeit kognitiver Prozesse und 52% für Gedächtnisleistungen. Verschiedene Untersuchungen der exekutiven Kontrolle zeigten Heritabilitäten von 34% bis 68% (Swan & Carmelli, 2002).

2.2.1.1 Adoptionsstudien

Adoptionsstudien bieten eine außerordentliche Möglichkeit den Einfluss von Umweltfaktoren sowie von genetischen Faktoren auf die Intelligenz zu erforschen. Kinder, die adoptiert wurden, besitzen zwar ähnliche Erbanlagen wie ihre leiblichen Eltern, sind aber anderen Umweltbedingungen unterworfen, verglichen mit nicht adoptierten Kindern. Für genetisch verwandte Geschwister (zu 50% genetisch identisch), die sich nicht das gleiche Familienumfeld teilen, besteht eine Korrelation von 0,24, was zu einer Heritabilität des IQ von 48% führt. Umweltbedingte Verwandte

(nicht verwandte Adoptivkinder und leibliche Kinder) zeigen eine Korrelation von 0,25, was bedeutet, dass sich etwa $\frac{1}{4}$ der Varianz durch gemeinsame Umweltbedingungen erklären lässt. Die restliche Varianz kann nicht-gemeinsamen Umwelteinflüssen (17%) und Messfehlern (10%) zugeschrieben werden (Plomin & Petrill, 1997). Im Colorado Adoption Project wurde unter anderem die Heritabilität von g bei einjährigen Kindern über einen Zeitraum von sieben Jahren verfolgt, wobei h^2 von 0,09 (1 Jahr) bis auf 0,36 (7 Jahre) anstieg (Fulker et al., 1988). Dies zeigt wiederum, dass der Umwelteinfluss auf den IQ im Erwachsenenalter geringer ist als in der Kindheit (McClearn et al., 1997). Die individuellen IQ-Werte korrelieren hochgradig mit denen der eineiigen Zwillingsgeschwister, Geschwistern und Eltern (0,86, 0,47 und 0,42), wenn sie gemeinsam aufwachsen. Diese Korrelationen nehmen ab (0,72, 0,24 und 0,22), wenn die Individuen getrennt von ihren Verwandten aufwachsen, was auf den Umwelteinfluss zurückzuführen ist (Bouchard & McGue, 1981). Turkheimer et al. (2003) entdeckten, dass in Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status Umweltfaktoren einen viel größeren Einfluss auf den IQ der Kinder haben als in Familien mit einem höheren sozioökonomischen Status. In ärmeren Familien lag die Heritabilität bei 0,10 und bei 0,72 in den sozial bessergestellten Familien. Ein Anstieg der Heritabilität kann auch in Familien mit höherer Bildung beobachtet werden, verglichen mit Familien mit geringer Bildung. Im Gegensatz dazu nehmen Umwelteinflüsse mit zunehmender Bildung ab und gehen gegen Null in hoch gebildeten Familien (Rowe et al., 1999).

2.2.1.2 Zwillingsstudien

Auch mittels Zwillingsstudien kann der Einfluss genetischer Faktoren auf die Intelligenz festgestellt und die Heritabilität geschätzt werden. Unterschiede zwischen den Korrelationen der mono- und dizygoten Zwillinge deuten auf den genetischen Einfluss hin. Da monozygote Zwillinge nahezu 100% genetisch identisch, Dizygote jedoch nur zu 50% genetisch identisch sind, schließt dieser Unterschied nur die Hälfte der genetischen Varianz mit ein (Tsuang et al., 2001). Für eine grobe Schätzung der Heritabilität wird der Unterschied in den Korrelationen verdoppelt. Die durchschnittlichen Korrelationen betragen für gemeinsam aufgewachsene monozygote Zwillinge 0,86 und für dizygote Zwillinge 0,60. Der Unterschied beträgt

0,26, was zu einer Erblichkeitsschätzung von 52% führt (Bouchard et al., 1990; Plomin & Petrill, 1997; Plomin & Kosslyn, 2001; Bouchard & McGue 2003).

Ferner wurde der genetische Einfluss auf kognitive Fähigkeiten in verschiedenen umfangreichen Zwillingsstudien untersucht, wobei sich für die Korrelationen und Erblichkeitsschätzungen der Intelligenz bzw. kognitiven Fähigkeiten keine grundlegenden Unterschiede ergaben.

Bei der MISTRA STUDIE (Minnesota Study of Twins Reared Apart) wurden mehr als 100 getrennt aufwachsende Zwillingspaare oder Drillinge verschiedenen neuropsychologischen Testverfahren wie dem WAIS unterzogen. Dabei wurde eine Korrelation des Intelligenzquotienten von 0,69 festgestellt und die Heritabilität des IQ betrug 70% (Bouchard et al., 1990). In einer nachfolgenden Studie betrug die Heritabilität des IQ 76% (Newman, 1998).

In der SASTA-Studie (Swedish Adoption/Twin Study of Aging) wurden getrennt und gemeinsam aufgewachsene Zwillingspaare untersucht. Bei monozygoten Zwillingen, die gemeinsam aufwuchsen zeigte sich für die allgemeinen kognitiven Fähigkeiten eine Korrelation von 0,80, bei getrenntem Aufwachsen lag die Korrelation bei 0,78. Für zusammen aufwachsende Dizygote betrug die Korrelation 0,22, für getrennte 0,32. Bei kognitiven Fähigkeiten scheinen demnach Umweltbedingungen eine untergeordnete Rolle zu spielen (Pedersen et al., 1984; Pedersen et al., 1991; Pedersen et al., 1992).

An einer weiteren Studie nahmen Zwillingspaare aus den Niederlanden, Australien und Japan teil. Die Heritabilität des Intelligenzquotienten lag zwischen den ethnischen Gruppen bei 71-87%. Für die Prozessgeschwindigkeit und das Arbeitsgedächtnis betrug die Heritabilität 33-64% (Wright et al., 2001).

In einer niederländischen Zwillingsstudie mit 194 Teilnehmern zeigten monozygote Zwillinge eine Korrelation des gesamt IQ von 0,85 und dizygote Zwillinge 0,30. Die Heritabilität betrug für den Gesamt IQ 82%, für den Handlungs IQ 68% und für den verbalen IQ 84% (Rijsdijk et al., 2002).

In einer weiteren Zwillingsstudie konnten Korrelationen zwischen dem WAIS-III und der Struktur des Gehirns festgestellt werden. Das Arbeitsgedächtnis korrelierte mit den Volumina von grauer (0,27) und weißer (0,28) Substanz sowie des Zerebellums (0,27) und wurde durch einen gemeinsamen genetischen Faktor vermittelt. Dem gegenüber zeigte das Sprachverständnis keine Korrelation mit den drei Hirnvolumina und die Prozessgeschwindigkeit korrelierte nur mit dem Volumen der weißen

Substanz. Etwa 17% der genetischen Variation des Arbeitsgedächtnisses waren bedingt durch Gene, die diese drei Volumina beeinflussen. Scheinbar besteht eine Korrelation zwischen Hirnvolumen, Intelligenz und Genetik, wobei das Hirnvolumen und die Intelligenz von der Genetik beeinflusst werden (Posthuma et al., 2003).

2.2.2 Molekulargenetische Grundlagen

Anhand von Adoptions-, Familien- und Zwillingsstudien konnte der Einfluss genetischer Faktoren auf die kognitiven Fähigkeiten nachgewiesen werden. Diese Studiendesigns lassen jedoch keine Rückschlüsse zu, welche Gene für kognitive Fähigkeiten eine Rolle spielen. Ziel der Molekulargenetik ist daher die Identifikation der Gene, die für die verschiedenen komplexen Verhaltensweisen und Krankheitsprädispositionen verantwortlich sind. Bei der Mehrheit der Erkrankungen und Eigenschaften werden polygene Erbgänge angenommen (Plomin et al., 1994). Für das Auftreten von Erkrankungen oder Verhaltensweisen ist deshalb ein Zusammenwirken von verschiedenen Genen an verschiedenen Genloci notwendig. Die Gene eines solchen polygenen Systems werden als *quantitative trait loci* (QTLs) bezeichnet. Diese Gene leisten dementsprechend nur einen sehr kleinen Beitrag zur Variation (Plomin et al., 2001).

Das menschliche Genom besteht aus etwa $3,2 \times 10^9$ Nukleotidbasenpaaren und etwa 30.000 bis 35.000 proteinkodierenden Genen (Graveley, 2001; Guttmacher & Collins, 2002; International Human Genome Sequencing Consortium, 2004). Diese proteinkodierenden Gene machen weniger als 2% des menschlichen Genoms aus. Durch den Mechanismus des alternativen Spleißens können aus diesen Genen jedoch ein Vielfaches mehr an Proteine (>100.000) entstehen (Graveley, 2001; Guttmacher & Collins, 2002). Proteinkodierende DNA-Abschnitte eines Gens werden als Exon bezeichnet. Introns sind DNA-Abschnitte eines Gens, die nicht in eine Polypeptidsequenz translatiert werden. Beim alternativen Spleißen werden die Exons in variabler Anzahl aneinandergereiht (Graveley, 2001; Brown, 2007). Das menschliche Genom wird nur etwa zu einem Prozent aus Exons gebildet, wohingegen es zu 24% aus Introns und zu 75% aus intergenetischer DNA besteht (Venter et al., 2001).

Die DNA ist zu 99,9% bei allen menschlichen Individuen identisch. Die restlichen 0,1% oder drei Millionen Basenpaare zeigen Sequenzunterschiede und tragen letztlich zu dem genetischen Einfluss auf individuelle Eigenschaften bei (Plomin et al., 2001). Solche Sequenzvarianten werden als Polymorphismus bezeichnet. 90% der genetischen Heterogenität besteht aus *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs). Bei SNPs handelt es sich um Veränderungen im Genom mit einer Häufigkeit von mindestens 1%, die durch den Austausch einer einzigen Base charakterisiert sind (Collins et al., 1998). Das Genom enthält etwa zehn Millionen SNPs, wobei sie durchschnittlich einmal pro 1250 Basenpaaren auftreten (Venter et al., 2001; Guttmacher & Collins, 2002). Etwa 200.000 SNPs sind in proteinkodierenden oder regulatorischen Regionen lokalisiert (Gray & Thompson, 2004). Exonische SNPs können eine Veränderung in der Proteinstruktur und Funktion hervorrufen und somit z.B. Rezeptoren oder Transkriptionsfaktoren beeinträchtigen. Intronische und intergenetische SNPs können zu Veränderung des Spleißens führen und, wenn in der Promotorregion ansässig, die Genexpression beeinflussen (Venter, et al., 2001; Guttmacher & Collins, 2002). Zu beachten ist jedoch, dass einzelne SNPs in den unterschiedlichen ethnischen Gruppen in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten (Pritchard & Rosenberg, 1999; Lazarus et al., 2002). Weitere Polymorphismen im menschlichen Genom sind unter anderem Mikrosatelliten. Bei diesen einfachen Sequenzlängen-Polymorphismen handelt es sich um verschiedene Allele mit einer unterschiedlichen Anzahl von Wiederholungseinheiten, deren Länge 13 Basenpaare oder weniger beträgt. Mikrosatelliten sind aufgrund ihrer gleichmäßigen Verteilung über das Genom und der relativ einfachen und genauen Darstellung mittels *Polymerase Chain Reaction* (PCR) als DNA-Marker gut geeignet (Brown, 2007). Diese genetischen Varianten können auch gemeinsam, voneinander nicht unabhängig, auftreten, was als Kopplungsungleichgewicht (*Linkage Disequilibrium*) bezeichnet wird (Reich et al., 2001; Guttmacher & Collins, 2002). In Regionen mit starkem Kopplungsungleichgewicht ist es ausreichend eine begrenzte Auswahl von Polymorphismen zu untersuchen und trotzdem den vollen Informationsgehalt zu erhalten (The International HapMap Consortium, 2005).

Auf Grund von Fortschritten in der Molekulargenetik ist es möglich den Einfluss von Genen bzw. Genvarianten auf komplexe Verhaltensweisen mittel Kopplungs- und Assoziationsstudien zu untersuchen (de Geus et al., 2001).

2.2.2.1 Kopplungsstudien

Kopplungsanalysen sind ein zentrales Verfahren zur Lokalisation und Identifizierung disponierender Gene für einen Phänotyp wie Krankheiten oder bestimmte Eigenschaften. Dabei wird innerhalb einer Familie / Stammbaums untersucht, ob ein Markerallel und ein Phänotyp gemeinsam vererbt werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Kopplung steigt mit der räumlichen Nähe des Markers zu der dem Phänotyp zugrunde liegenden DNA-Sequenz. Kopplungsanalysen sind besonders erfolgreich bei der Aufklärung von monogenetischen Erkrankungen. Sie werden jedoch auch bei der Untersuchung von komplexen Phänotypen eingesetzt, zeigen jedoch nur Resultate, wenn der genetische Einfluss auf den Phänotyp groß ist (Plomin, 2001; Vink & Boomsma, 2002; Plomin & Spinath, 2004).

Posthuma et al. (2005) untersuchten in einer Kopplungsstudie über die Vererbung von Intelligenz 643 dizygote Zwillingspaare, wobei die Teilnehmer mittels genomweitem Scan genotypisiert wurden und sich einem neuropsychologischen Testverfahren unterzogen. Als Einfluss habende chromosomale Regionen für die Variabilität des Intelligenzquotienten erwiesen sich die Regionen 2q24.1-2q31.1 und 6q25.3-6q22.3. In einer weiteren Kopplungsanalyse (Luciano et al., 2006) konnte die Regionen 2q24- 2q31 repliziert werden. Für Regionen auf den Chromosomen 6, 11, 14, 21 und 22 ließ sich jedoch nur andeutungsweise eine Kopplung mit den einzelnen Ergebnissen von Intelligenztestungen nachweisen. Eine Tendenz zur Kopplung bestand zwischen Regionen auf Chromosom 7 und dem Verbalen IQ (Luciano et al., 2006).

2.2.2.2 Assoziationsstudien

Bei Assoziationsstudien wird versucht ein Zusammenhang zwischen Allelen und Erkrankungen oder Phänotypen in einer Populationsstichprobe festzustellen. Unter Assoziation versteht man das überzufällig häufige Vorkommen eines spezifischen Allels bei Merkmalsträgern verglichen mit nicht Merkmalsträgern. Eine Assoziation kann entweder zwischen funktionellen Genvarianten, die eine biologische Konsequenz für den Phänotyp haben, oder zwischen Varianten, die sich im Kopplungsungleichgewicht mit funktionellen Varianten befinden, und dem jeweiligen Phänotyp bestehen. Vor allem Gene, die einen geringen Effekt auf den Phänotyp

haben, können mit dieser Methode identifiziert werden. Dabei werden entweder gezielt Kandidatengene oder das gesamte Genom mittels genomweiter Assoziationsstudie (GWA) untersucht (Hennig & Netter, 2005). Als Kandidatengene der Intelligenz kommen vor allem Gene in Betracht, die für die Neurotransmittersysteme wichtig sind und Einfluss auf die Konzentration, Funktionalität oder die Effizienz von Proteinen oder Neurotransmittern haben. Auch Gene, deren Genexpression durch das Ansprechen auf Umweltfaktoren gesteuert wird oder die einen Einfluss auf die neuronale Differenzierung, das Wachstum und die Protektion haben, kommen in Frage. Überdies können Gene oder chromosomale Regionen, die in Tierversuchen positive Ergebnisse präsentierten, beim Menschen geprüft werden. Als genetische Marker sind unter anderem SNPs gut geeignet (Mackay, 2001; Vink & Boomsma, 2002; Plomin & Spinath, 2004). Zu beachten ist wiederum, dass sich in unterschiedlichen ethnischen Gruppen die Allelfrequenzen, ohne einem biologischen Korrelat zu entsprechen, unterscheiden können, was zu falsch positiven Ergebnissen führen kann und bei den Einschlusskriterien der Studienpopulation zu berücksichtigen ist (Pritchard & Rosenberg, 1999).

2.2.2.3 GWAs und Kandidatengene der Intelligenz

Einige Kandidatengene aus verschiedenen Neurotransmittersystemen und der Gruppe neuronalen Wachstumsfaktoren konnten bereits mit der Intelligenz in Verbindung gebracht werden. Zu diesen zählen unter anderem das *BDNF* Gen (Egan et al., 2003; Hariri et al., 2003; Tsai et al., 2004), das *GRM3* Gen (Egan et al., 2004; Harrison et al., 2008), das *SSADH* Gen (Plomin et al., 2004), das Gen des Apolipoprotein E (Caselli et al., 2001; Wilson et al., 2002; Klages et al., 2003; Farlow et al., 2004; Klages et al. 2005) sowie das *COMT* Gen (Egan et al., 2001; Goldberg et al., 2003; Bruder et al., 2005; Diaz-Asper et al., 2006).

Butcher et al. (2008) untersuchten in einer genomweiten Assoziationsstudie mehr als 500.000 SNPs mittels 500k Microarrays in Proben von 7000 Teilnehmern. Von den anfänglichen 47 genomweit signifikanten SNPs erwiesen sich bei der individuellen Genotypisierung 6 SNPs als weiterhin signifikant. Keiner dieser SNPs trug mehr als 0,4% zur Varianz von g bei. Einer dieser SNPs (rs11761076), der intergenetisch auf Chromosom 7q32.1 lokalisiert ist, hatte einen Einfluss von nur 0,2% auf g. Nach der Anwendung der False Discovery Rate (FDR) von 0,05 blieb sogar nur ein SNP

(rs2496143), der auf Chromosom 6p24.1 im Intron 5 des TBC1D7 Gens lokalisiert ist, signifikant und zeigte einen geschätzten Einfluss von 0,1% auf g.

In einer weiteren genomweiten Assoziationsstudie, bei der mehr als 500.000 SNPs von 3511 Teilnehmern untersucht wurden, erbrachte die Analyse der individuellen SNPs und Gene keine replizierbare signifikante Assoziation (Davies et al., 2011).

Loo et al. (2012) untersuchten in einer genomweiten Assoziationsstudie eine Million SNPs in Proben von 656 Teilnehmern aus Familien, in denen mindestens ein Kind an Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) litt und deren quantitative IQs. Mittels Haplotype Trend Regression (HTR) identifizierten sie Haplotypen, bestehend aus vier SNPs, mit genomweiter Signifikanz in Genen, die an der synaptischen Signalübertragung (KIF16B) sowie an der Gehirnentwicklung (PAX5) beteiligt sind (Loo et al., 2012).

In den bisherigen genomweiten Assoziationsstudien konnte jedoch keine signifikante Assoziation von *FOXP2* SNPs zur Intelligenz nachgewiesen werden (Butcher et al., 2008; Davies et al., 2011; Loo et al., 2012).

Mittlerweile konnten einige für die kognitiven Fähigkeiten eine wichtige Rolle spielenden Gene identifiziert werden. Es werden jedoch nicht nur kognitive Fähigkeiten von genetischen Faktoren beeinflusst, sondern auch viele verschiedene Erkrankungen wie zum Beispiel auch einige aus dem psychiatrischen Formenkreis, zu deren Symptomen zum Teil jedoch auch kognitive Defizite zählen.

2.3 Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine der schwerwiegendsten psychiatrischen Erkrankungen und zählt zu den sieben teuersten Krankheiten der westlichen Welt. Die direkten Kosten belaufen sich auf 1.6 bis 2.6% der Gesamtausgaben im Gesundheitswesen, was 7 bis 12% des Bruttosozialproduktes entspricht (Giegling et. al, 2008). Außerdem zählt die Schizophrenie zu den zehn häufigsten Gründen für Erwerbsunfähigkeit (Levav & Rutz, 2002). Die Schizophrenie, zur Hauptgruppe der endogenen Psychosen gehörend, ist eine sehr heterogene und komplexe Störung, deren Symptome klinisch betrachtet sehr vielfältig sein können.

Ätiologisch wird eine multifaktorielle Entstehung der Erkrankung diskutiert, wobei genetische Faktoren eine wichtige Rolle innerhalb der Ätiologie spielen (Vilella et al., 2008; Okazaki et al., 2014).

2.3.1 Symptomatik und Klassifikation der Schizophrenie

Die Schizophrenie zeigt ein sehr inhomogenes Aussehen mit vielgestaltigen charakteristischen Symptomen. Dabei beherrschen formale und inhaltliche Denkstörungen, Ich-Störungen, Wahrnehmungsstörungen sowie Störungen, des Affektes, des Antriebs sowie der Psychomotorik das psychopathologische Zustandsbild. In den vergangenen Jahren kamen vorwiegend zwei anerkannte Klassifikationssysteme zur Verwendung. Zum einen die *International Classification of Diseases, tenth Edition* (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und zum anderen das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth Edition* (DSM-IV) der *American Psychiatric Association* (APA). Die allgemeinen Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10 beschreiben detailliert die Symptome, die zur Diagnosefindung gefordert werden. So müssen entweder mindestens ein eindeutiges (oder zwei, wenn weniger eindeutig) der Symptome 1-4 oder mindestens zwei der Symptome 5-8 in der meisten Zeit innerhalb von mindestens einem Monat während einer psychotischen Phase (oder während einiger Zeit an den meisten Tagen) bestehen (Dilling & Freyberger, 2014): Zu Symptom 1 gehören Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug und Gedankenausbreitung, zu Symptom 2 Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken. Symptom 3 beschreibt kommentierende oder dialogisierende Stimmen, die über den Patienten und sein Verhalten sprechen oder andere Stimmen, die aus einem Teil des Körpers kommen. Symptom 4 bezieht sich auf anhaltenden, kulturell unangemessenen oder völlig unrealistischen (bizarrer) Wahn (wie z.B. das Wetter kontrollieren zu können oder im Kontakt mit Außerirdischen zu sein). Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung oder anhaltenden überwertigen Ideen, täglich über Wochen oder Monate auftretend, werden als Symptom 5 beschrieben. Symptom 6 bezieht sich auf Neologismen, Gedankenabreißen oder

Einschiebungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit oder Danebenreden führt. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit (*Flexibilitas cerea*), Negativismus, Mutismus und Stupor charakterisieren Symptom 7. Das letzte Symptom bezieht sich auf "Negative" Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte. Diese Symptome dürfen nicht durch Depression oder antipsychotische Medikation verursacht sein (Dilling & Freyberger, 2014). Im klinischen Bereich wird meist die ICD-10 eingesetzt, während das DSM-IV aufgrund seiner präziseren und strengeren Kriterien vor allem in der Forschung genutzt wird (Möller et al., 2011).

2.3.2 Kognitive Störungen bei Schizophrenie

Eines der Symptome der Schizophrenie stellen kognitive Defizite dar (Kenny & Meltzer, 1991; Saykin et al., 1994; Goldberg et al., 1993; Randolph et al., 1993; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Kuperberg & Heckers, 2000). Betroffen sind vor allem das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit, das verbale Lernen und Gedächtnis, das visuelle Lernen und Gedächtnis, Problemlösen, Prozessgeschwindigkeit und soziale Kognition (Green et al., 2004; Sitskoorn et al., 2004). Diese Defizite können bereits in der Prodromalphase, in der ersten schizophrenen Episode als auch im weiteren Verlauf auftreten und persistieren (Saykin et al., 1994; Hoff et al., 1999; Mohamed et al., 1999; Bilder et al., 2000; Hill et al., 2004; Lencz et al., 2006). Häufig lassen sich kognitive Defizite schon vor Beginn der klinischen Symptome eruieren und finden sich oft auch bei erstgradigen nichtpsychotischen Angehörigen (Sitskoorn et al., 2004; Möller et al., 2011). Insbesondere verbale Gedächtnisdefizite scheinen einen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer schizophrenen Psychose zu haben (Lencz et al., 2006).

Kognitive Fähigkeiten korrelieren nur sehr schwach mit der Schwere der psychotischen Symptome, wobei der generelle Trend dahin geht, dass keine Korrelation zwischen den kognitiven Defiziten und der Positivsymptomatik besteht und daher anzunehmen ist, dass die Positivsymptomatik nicht der einzige Grund der kognitiven Defizite ist (Bilder et al., 1985; Addington et al., 1991; Keefe & Harvey 2008; Keefe & Harvey 2012). Die kognitiven Funktionen scheinen auch eher mit der Negativsymptomatik zu korrelieren (Addington et al., 1991).

Gedächtnisstörungen schizophrener Patienten wurden in verschiedenen Arbeiten beschrieben (Clare et al., 1993; Ruiz et al., 2007). Das Arbeitsgedächtnis stellt dabei eine Kernkomponente der kognitiven Defizite bei Schizophrenen dar (Brekke et al., 1997; Goldman-Rakic, 1994; Keefe, 2000). Aleman et al. (1999) untersuchten in einer Metaanalyse Studien zu Gedächtnisleistungen schizophrener Patienten und gesunder Teilnehmer. Dabei zeigte sich, dass schizophrene Patienten signifikante Störungen des Lang- und Kurzzeitgedächtnisses aufwiesen und dass diese nicht vom Alter, der Medikation, der Krankheitsdauer, dem Patientenstatus, der Schwere der Psychopathologie oder der Positivsymptomatik beeinflusst wurden. Auch hier bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Negativsymptomatik und den Gedächtnisstörungen (Aleman et al., 1999).

Schizophrenie assoziierte genetische Varianten erklären jedoch nicht die Variation des IQs zwischen gesunden Personen und Personen mit Schizophrenie, weshalb ein verminderter IQ bei Patienten mit Schizophrenie sekundäre Folge zu anderen Prozessen, die mit Schizophrenie in Verbindung stehen, sein könnte (van Scheltinga et al., 2013).

Patienten mit Schizophrenie erfahren einen Rückgang der intellektuellen Fähigkeiten. 50% der Patienten mit Schizophrenie zeigen kognitive Beeinträchtigungen mit einer IQ Verminderung um 10 Punkte verglichen mit dem prämorbidem IQ (Weickert et al., 2000). Die kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit Schizophrenie bleibt während der Erkrankung beständig (Heaton et al., 2001). In einer genomweiten Assoziationsstudie ließ sich jedoch keine signifikante Assoziation zwischen Patienten mit Schizophrenie und einem Rückgang der intellektuellen Fähigkeiten dieser Patienten nachweisen (Hashimoto et al., 2013).

2.3.3 Epidemiologie der Schizophrenie

Abhängig von der jeweiligen Studie können die Angaben zur Epidemiologie der Schizophrenie beträchtlich variieren. Das Lebenszeitrisko an Schizophrenie zu erkranken liegt schätzungsweise zwischen 0,31 bis 2,71%, bzw. bei einem Medianwert pro 1000 Personen bei 7,2 (Saha et al., 2005). Die Anzahl an Neuerkrankungen (Inzidenz) liegt neueren Erkenntnissen zufolge bei 0,077 bis 0,43 / 1000 / Jahr (McGrath, 2004). Die Prävalenz liegt in einem Bereich von 1,4 bis 4,6 /

1000 (Jablensky, 2000) bzw. in einem Bereich von 0,50% bis 0,83% (Chan et al., 2015), wobei die Prävalenzzahlen in den unterschiedlichen Ländern der Welt mit ihren unterschiedlichen Lebensstandards kaum variieren (Saha et al., 2006).

Während früher angenommen wurde, dass das Lebenszeitrisko dieser psychiatrischen Erkrankung bei beiden Geschlechtern keinen Unterschied zeige (Wyatt et al., 1988), belegen neuere Untersuchungen und Metaanalysen, dass bei Männern ein etwa anderthalb fach höheres Risiko besteht an Schizophrenie zu erkranken als Frauen (Tandon et al., 2008b). Im Hinblick auf die Prävalenz zeigen sich jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern. Zwei von verschiedenen möglichen Erklärungen dafür könnten ein höheres Mortalitätsrisiko oder eine größere Heilungsrate bei Männern sein (Tandon et al., 2008b).

Erhöhte Inzidenz- und Prävalenzraten manifestierten sich auch bei Migranten (Cantor-Graae & Selten, 2005; Tandon, 2008b). Zudem zeigte sich bei Personen, die in einer Stadt geboren und auch bis zum 15ten Lebensjahr dort aufgewachsen waren, eine erhöhte Inzidenz (Tandon et al., 2008b).

Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter, zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr, liegt bei Männern im Alter von 21 Jahren und bei Frauen im Alter von 26 Jahren (Ebert & Loew, 2005).

2.3.4 Ätiopathogenese der Schizophrenie

Trotz intensiver Bemühungen die Forschung auf dem Gebiet der Schizophrenie voranzutreiben, bleiben die Ursachen und Pathogenese weiterhin unklar. Heutzutage wird von einer multifaktoriellen Entstehung der Erkrankung ausgegangen. Diverse Teilursachen, die von unterschiedlich großer Bedeutung sein können, müssen dabei berücksichtigt werden (Häfner, 2005). Genetische und umweltbedingte Risikofaktoren sollten dabei gemeinsam betrachtet werden, da beide zusammen eine wichtige Rolle für die Ätiologie spielen (Tsuang et al., 2004). Durch den Einfluss einzelner Faktoren (genetische Faktoren, Umweltfaktoren etc.) kommt es zu hirnstrukturellen, neurophysiologischen oder biochemischen Veränderungen, woraus eine Prädisposition zur Manifestation einer Schizophrenie resultiert. Bei vulnerablen Personen fördern ungünstige psychosoziale Stressfaktoren die Erstmanifestation bzw. Remanifestation (Möller et al., 2011).

2.3.4.1 Umweltfaktoren

Eine große Vielfalt von spezifischen Umweltfaktoren wurde mit der Ätiologie der Schizophrenie in Verbindung gebracht. Hierzu gehören biologische und psychosoziale Risikofaktoren, die während der antenatalen Periode bis hin ins frühe Erwachsenenalter auftreten (Maki et al., 2005). Zu diesen Umweltfaktoren gehören pränatale Infektionen und Mangelernährung der Mutter, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, ein höheres Alter des biologischen Vaters und eine Geburt in den Monaten Dezember bis Mai (Tandon et al., 2008b). Ein weiterer Risikofaktor während der Adoleszenz ist der Cannabiskonsum, wobei noch Uneinigkeit über die Ursache – Wirkungsbeziehung besteht (Tandon et al., 2008b). Soziales Elend und belastende Lebensereignisse wurden schon länger als Auslöser mit der Entstehung einer Schizophrenie in Verbindung gebracht (Norman & Malla, 1993) und einige Studien lassen vermuten, dass diese Faktoren die Neigung eine Schizophrenie zu entwickeln erhöhen (Tandon et al., 2008b). Jedoch scheint keiner der umweltbedingten Risikofaktoren ausreichend oder unbedingt notwendig eine schizophrene Erkrankung auszulösen (Hill, 1965; Tandon et al., 2008b) und erst durch die Wechselwirkungen mit der genetischen Vulnerabilität an Bedeutung zu gelangen (Caspi & Moffitt, 2006). Obwohl die genetische Grundlage der Ätiologie der Schizophrenie allgemein etabliert zu sein scheint, bleibt der genaue Vorgang der Vererbung weiterhin unklar (Tandon et al., 2008b).

2.3.4.2 Genetische Faktoren

Eine große genetische Komponente in der Ätiologie der Schizophrenie ist durch Adoptions- und Zwillingsstudien belegt (Kety et al., 1976; Sullivan et al., 2003). Obwohl mehr als zwei Drittel der Erkrankungen sporadisch auftreten, ist das Risiko für die Verwandten eines Betroffenen größer auch selbst an Schizophrenie zu erkranken (Tandon et al., 2008b). Dieses Risiko steigt mit dem Grad der Verwandtschaft zu dem betroffenen Familienmitglied (Kendler et al., 1993). In Adoptionsstudien konnte festgestellt werden, dass ein erhöhtes Risiko an Schizophrenie zu erkranken in Zusammenhang mit dem Vorkommen der Erkrankung bei den biologischen Eltern, nicht jedoch bei den Adoptiveltern stand (Heston, 1966; Kety et al., 1976). Für eine genetische Disposition sprechen auch Zwillingsstudien, da

die Konkordanz für die Erkrankung bei eineiigen Zwillingen mit 40 bis 50% mehr als dreimal so groß ist wie bei zweieiigen Zwillingen mit 10 bis 15 % (Tandon et al., 2008b). Die Konkordanzraten der Zwillingsstudien werden auch zur Einschätzung der Heritabilität der Erkrankung genutzt, die etwa 80% beträgt (Tandon et al., 2008b). Zudem ist der Vererbungsmodus komplex und nicht den Mendelschen Regeln folgend (Rujescu, 2012). Dabei wird von einem polygenen Erbgang ausgegangen, bei dem jedoch jedes beteiligte Gen nur einen geringen Einfluss auf die Anfälligkeit eine Schizophrenie zu entwickeln hat (Owen, 2000; Schwab et al., 2003). Überdies wird eine genetische Heterogenität, also das Vorkommen mehrerer voneinander unabhängiger Risikogenen, vermutet (Tandon et al., 2008b). Zur Identifikation, von denen an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligten Genen, bieten sich auf molekulargenetischer Ebene auch für diese Erkrankung Kopplungs- und Assoziationsstudien an.

Eine große Metaanalyse, in der die Ergebnisse von 20 genomweiten Kopplungsstudien ausgewertet wurden, zeigte für die diversen verschiedenen Regionen die Wahrscheinlichkeiten Suszeptibilitätsgene für Schizophrenie zu beinhalten auf (Lewis et al., 2003). Dabei werden jedoch nicht die einzelnen Suszeptibilitätsgene identifiziert, sondern nur chromosomale Regionen, die eine größere Menge von Genen enthalten können (Tandon et al., 2008b).

In letzter Zeit wurde von einer ganzen Reihe von genetischen Assoziationen zur Schizophrenie berichtet (Owen et al., 2005; Gogos & Gerber, 2006; Straub & Weinberger, 2006). In einer großen genomweiten Assoziationsstudie konnten weitere signifikante Assoziationen einiger Marker in der Region des MHC (major histocompatibility complex), eines dem Neurogranin (NRGN) vorgelagerten Markers und eines Markers im Intron vier des TCF4 (transkription factor 4) identifiziert werden (Stefansson et al., 2009). Des Weiteren konnte eine Assoziation zwischen Polymorphismen des *FOXP2*- Gens und Patienten, die an Schizophrenie mit Akosmen litten, gezeigt werden. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass das *FOXP2*- Gen zur Vulnerabilität schizophrener Patienten mit Akosmen beitragen könnte (Sanjuan et al., 2006). Außerdem wurde das *FOXP2*- Gen als mutmaßliches Kandidatengen der Schizophrenie erachtet (Spaniel et al., 2011).

2.3.4.3 Biochemische Veränderungen

Obwohl die Pathogenese der Schizophrenie im Einzelnen noch ungeklärt ist, steht dennoch außer Frage, dass Störungen der Neurotransmittersysteme vorliegen (Möller & Müller, 2010). Eine glutamaterge Unterfunktion könnte ursächlich für eine dopaminerge Dysfunktion sein (Laruelle et al., 2005). Dabei spielt eine dopaminerge Überfunktion im limbischen System und eine dopaminerge Unterfunktion im frontalen Cortex eine wichtige Rolle (Müller & Schwarz, 2010). Auch eine Dysfunktion des serotonergen Systems scheint in Betracht zu kommen (Kane et al., 1996).

2.3.4.4 Hirnstrukturelle Veränderungen

In verschiedenen Metaanalysen konnte bei schizophrenen Patienten eine Reduktion der grauen Substanz sowie eine Erweiterung des Ventrikelsystems gezeigt werden (Keshavan et al., 2008). Außerdem lassen sich Atrophien, eine Reduktion der Zellzahl und eine gestörte Zytoarchitektur in Hippocampus, Temporallappen, Amygdala, Thalamus, Corpus Callosum, Gyrus cinguli sowie im präfrontalen Kortex nachweisen (Ebert & Loew, 2005; Keshavan et al., 2008). Bei Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung zeigte sich vor allem im Bereich des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex eine verminderte Aktivität (Hypofrontalität). Dieser Bereich ist an planvollem und zielgerichtetem Handeln, abstraktem Denken und an der Aufmerksamkeit beteiligt (Berman & Meyer-Lindenberg, 2004; Ebert & Loew, 2005), ihm wird aber auch das Arbeitsgedächtnis zugeordnet (Braver et al., 2001; Gottesman & Gould, 2003). Schizophrenie und Gedächtnisdefizite sind signifikant miteinander assoziiert, wobei Gedächtnisdefizite ein Hauptmerkmal der Schizophrenie darstellen (Ruiz et al., 2007). Auch zwischen Polymorphismen des *FOXP2*- Gens und Konzentrationsveränderungen der grauen Substanz bei schizophrenen Patienten in den Hirnregionen, die bekanntlich von dieser Erkrankung beeinträchtigt werden, konnten Assoziationen identifiziert werden (Spaniel et al., 2011).

2.4 Das Forkhead Box P2- (*FOXP2*) Gen

2.4.1. Die Entdeckung des *FOXP2*- Gens

Vor mehr als zwei Jahrzehnten berichteten Hurst et al. erstmalig von einer großen drei Generationen umfassenden Familie, auch bekannt als *KE*, in welcher die Hälfte der Familienmitglieder von einer schweren Sprach- und Sprechstörung betroffen war (Hurst et al., 1990). Erstaunlicherweise wurde die Sprach- und Sprechstörung in dieser *KE* Familie, den Mendelschen Regeln folgend, monogenetisch autosomal dominant weitervererbt. Bei der großen Mehrheit an Familien, die solche oder ähnliche Störungen aufweisen, erfolgt die Vererbung nicht nach einem einfachen Mendelschen Vererbungsmuster (Lai et al., 2000). Hurst et al. (1990) bezeichneten die Sprach- und Sprechstörungen als Developmental Verbal Dyspraxia (DVD). Bei dieser Störung sind der Ausdruck und die Artikulation von Sprache stärker betroffen als das Verständnis. Außerdem wurden Probleme bei der Organisation und Koordination von Hochgeschwindigkeitsbewegungen, wie sie für die Produktion von verständlicher Sprache notwendig sind, bemerkt. Es bestanden keine Hörprobleme oder neurologische Defizite der Gliedmaßen. Ferner konnten keine Schwierigkeiten beim Füttern oder Schlucken während der Kindheit festgestellt werden (Hurst et., 1990). Nachfolgend wurden die Symptome der betroffenen Familienmitglieder von verschiedenen Autoren (Gopnik, 1990; Fletcher, 1990; Vargha-Khadem & Passingham, 1990) charakterisiert, wobei große Uneinigkeit bei der Klassifizierung der Sprach- und Sprechstörung bestand. 1998 gelang es Fisher et al. mittels genomweiter Kopplungsanalyse in der *KE* Familie eine Region auf Chromosom 7 zu identifizieren, die mit der Sprach- und Sprechstörung kosegregiert. Weitere Microsatellitenanalysen dieser Region ermöglichten es, den verantwortlichen Locus, als SPCH1 bezeichnet, auf ein 5,6 cM Interval in 7q31 einzugrenzen (Fisher et al., 1998). Lai et al. (2000) berichteten von einem mit der *KE* Familie nicht verwandten Jungen, als *CS* bezeichnet, der von einer Sprach- und Sprechstörung betroffen war, die auffallende Ähnlichkeit mit den Betroffenen der *KE* Familie zeigte. Die Störung des Jungen war mit einer de novo balancierten reziproken Translokation $t(5;7)(q22;q31.2)$ assoziiert, wobei die unterbrochene Region bei 7q31.2, in dem kürzlich in der *KE* Familie identifizierten SPCH1 Locus, zu liegen schien. Dieser Locus enthielt das *CAGH44*- Gen (später als *FOXP2*- Gen bezeichnet).

Untersuchungen dieses Gens bei den Betroffenen der KE Familie ergaben in der zur damaligen Zeit bekannten kodierenden Sequenz keine Nachweis einer Mutation (Lai et al., 2000). Erst nach Untersuchung der kompletten kodierenden Region des Gens identifizierten Lai et al. (2001) eine Mutation bei den betroffenen Familienmitgliedern der KE Familie. Das von diesem Gen kodierte Protein enthält C-terminal ein Segment, das große Ähnlichkeit mit der charakteristischen DNA-Bindungsdomäne der forkhead / winged-helix (FOX) Familie der Transkriptionsfaktoren aufweist (Lai et al., 2001). Das gesamte Gen wurde deshalb gemäß der Standardnomenklatur FOXP2 bezeichnet (Kaestner et al., 2000; Shu et al., 2001; Katoh & Katho, 2004). Die Schreibweise ist grundsätzlich die Folgende: Mensch, FOXP2; Maus, Foxp2; alle anderen Spezies, FoxP2. Per Konvention werden Gene und mRNA kursiv geschrieben, Proteine jedoch nicht (Kaestner et al., 2000; Scharff & Petri, 2011).

2.4.2 Struktur des *FOXP2*- Gens und des *FOXP2*- Protein

Das *FOXP2*- Gen gehört zu der großen Familie der Forkhead Box- Gene, wobei P2 für Untergruppe P, Mitglied Nummer 2 steht (Kaestner et al., 2000; Shu et al., 2001). Bei dem vom *FOXP2*- Gen, lokalisiert auf 7q31, codierten Protein handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, der die Transkription bzw. die Genexpression anderer Gene beeinflusst (Lai et al., 2001). Dieser Transkriptionsfaktor beinhaltet zwei Polyglutaminabschnitte, einen Zinkfinger, ein Leucin-Zipper-Motiv und eine Forkhead Box DNA-Bindungsdomäne (Lai et al., 2001; Bruce & Margolis, 2002; Wang et al., 2003; MacDermot et al., 2005). Lai et al. (2001) identifizierten 17 Exons innerhalb des *FOXP2*- Gens sowie zwei zusätzliche Exons am 5'-Ende des Gens, die alternativ gespleißt werden. Des Weiteren fanden sie vier alternative Spleißvarianten. Die Variante I hat einen offenen Leserahmen (open reading frame, ORF) mit der Länge von 2145 Basenpaaren (bp), die 715 Aminosäuren codieren. Der Startcodon ATG liegt am Anfang von Exon 2. Variante II hat einen ORF mit der Länge von 2220 bp, die 740 Aminosäuren codieren und schließt das alternativ gespleißte Exon 3b mit ein. Die Varianten III und IV sind den Varianten I und II sehr ähnlich bis auf das eingefügte 58 bp lange Exon 3a, das den ORF derartig verschiebt, dass er in Exon 4 anstatt in Exon 2 beginnt. Daraus resultiert ein Protein bestehend aus 623 Aminosäuren (Lai et al., 2001). Die *FOXP2*- mRNA besteht aus einem etwa 4kb

langen 3'-untranslatierten Bereich und ist damit etwa doppelt so lang wie die proteincodierende Region (Lai et al., 2001; Fu et al., 2014). Bruce & Margolis (2002) fanden Hinweise auf weitere alternative Spleißvarianten und sechs bisher unbekannte Exons: drei untranslatierte Exons (s1, s2, s3) im 5'-Ende, zwei untranslatierte Exons (2a und 2b) zwischen den Exons 2 und 3, ein translatiertes Exon (4a) zwischen den Exons 4 und 5 sowie eine längere Variante des Exons 10 (10+), die einen alternativen Stopcodon beinhaltet und zu einem verkürztem Protein (FOXP2-S) führt. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass das *FOXP2*- Gen mindestens 603 Kilobasen (kb) genomischer DNA umfasst und damit mehr als doppelt so lange ist wie die ursprünglich identifizierte Region. Außerdem bestanden Hinweise auf eine das Exon s1 flankierende Promoter Region (Bruce & Margolis, 2002). Einen Überblick über die Genstruktur des *FOXP2*- Gens zeigt die Abbildungen 3.

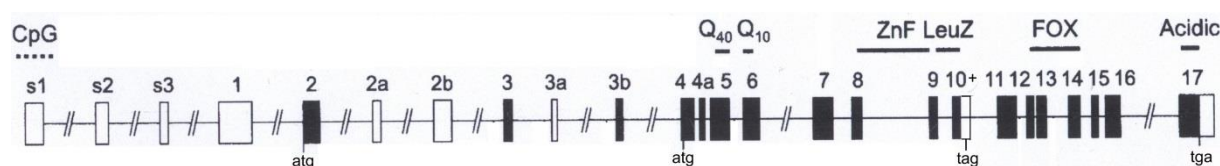


Abbildung 3: Übersicht über die Genstruktur des *FOXP2*-Gens. Schwarze Kästchen zeigen translatierte Exons, weiße untranslatierte Exons. "atg" zeigt die Positionen des Startcodons, "tag" und "tga" die Positionen des Stopcodons. Q₄₀ und Q₁₀ codieren die Polyglutaminabschnitte, ZnF den Zinkfinger, LeuZ das Leucin-Zipper-Motiv, FOX die Forkhead Box DNA-Bindungsdomäne und Acidic ein saures C-terminales Ende. CpG steht für eine 5' CpG-reiche untranslatierte Region. Exon 10+ schließt Exon 10 mit ein (nach MacDermot et al., 2005; verändert nach Bruce & Margolis, 2002).

Die beiden Polyglutaminabschnitte, auch als Q₄₀ und Q₁₀ bezeichnet, werden von den Exons 5 und 6 codiert und bestehen aus sich wiederholenden CAG- und CAA-Sequenzen. Das Q steht für die allgemein anerkannte Abkürzung für Glutamin, die Zahl für die Anzahl der Aminosäuren. Der Polyglutaminabschnitt Q₄₀, der sich näher am N terminalen Ende des FOXP2- Proteins befindet, besteht aus 40 aufeinanderfolgenden Glutamin. Darauf folgen acht Aminosäuren gefolgt vom zweiten Polyglutaminabschnitt Q₁₀, der wie die Bezeichnung Q₁₀ schon vermuten lässt aus zehn aufeinanderfolgenden Glutamin besteht. Beide Seiten der Polyglutaminabschnitte werden von einer glutaminreichen Sequenz flankiert (Lai et

al., 2001; Bruce & Margolis, 2002). Es ist bekannt, dass solche Wiederholungen zu erhöhten Mutationsraten neigen (Enard et al., 2002). Zu den Polyglutaminerkrankungen, die eine Untergruppe der Trinukleotiderkrankungen bilden, zählt unter anderem Chorea Huntington. Dabei kommt es zur Expansion von aus Basentriplets bestehender DNA (Clabough, 2013). Eine Expansion von Basentriplets im TBP- Gen mit ähnlicher Länge und Struktur wie im *FOXP2*- Gen verursacht die neurodegenerative Erkrankung Spinozerebelläre Ataxie Typ 17, was auch die Möglichkeit einer Expansionsmutation im *FOXP2*- Gen vermuten lässt (Koide et al., 1999; Nakamura et al., 2001; Bruce & Margolis, 2002).

Die Zinkfingerdomäne wird von den Exons 8 und 9, das Leucin-Zipper-Motiv (auch als bZIP-Domäne bezeichnet) von den Exons 9 und 10 codiert. Im *FOXP2*- Protein befindet sich das Zinkfinger / Leucin-Zipper-Motiv etwa 50 Aminosäuren N-terminal zur Forkhead Box Domäne gelegen. Das Zinkfinger / Leucin-Zipper-Motiv ist für die Protein-Protein-Interaktion von Bedeutung und durch die Vermittlung der Homo- und Heterodimerisation des *FOXP2*- Proteins an der DNA Bindung beteiligt (Li et al., 2004; Wang et al., 2003; Stroud et al., 2006).

In der Nähe des C-terminalen Endes des *FOXP2*- Proteins findet sich die Forkhead Box DNA-Bindungsdomäne, die von den Exons 12 bis 14 des *FOXP2*- Gens codiert wird und aus einem 84 Aminosäure langem Segment besteht (Lai et al., 2001). Die Familie der Forkhead Box Transkriptionsfaktoren wird durch diese in etwa 90 Aminosäuren lange Forkhead Box DNA-Bindungsdomäne, von der sie auch ihren Namen hat, vereint (Mazet et al., 2003). Die diversen Funktionen der FOX Familienmitglieder werden dadurch unterstrichen, dass Mutationen bei einigen Familienmitgliedern mit verschiedenen kongenitalen Defekten in Zusammenhang stehen (Stroud et al., 2006). Häufig befinden sich diese Mutationen innerhalb der konservierten Forkhead Box Domäne, was auf die Wichtigkeit der DNA- Erkennung und Bindung durch die FOX- Proteine hinweist (Carlsson & Mahlapuu, 2002). So tritt in der *FOXP*- Familie die Mehrheit der krankheitsverursachenden Mutationen auch in der Forkhead Box Domäne auf (Stroud et al., 2006).

Um den Mechanismus zu verstehen, wie krankheitsverursachende Mutationen die *FOXP* Funktion beeinträchtigten, bestimmten Stroud et al. (2006) die Struktur von der

humanen FOXP2 Forkhead Domäne, die an den entsprechenden FOXP Bindungsstellen an DNA gebunden war (Schubert et al., 2001; Wang et al., 2003). Aufgrund der relativ kurzen DNA Bindungssequenz (5'-CAAATT-3'; Kernsequenz in Fett) und der relativ schwachen DNA Bindungsaffinität der Forkhead Domäne von FOXP war es wahrscheinlich, dass die spezifische DNA Bindung von den FOXP-Proteinen durch Protein-Protein-Interaktionen in übergeordneten Transkriptionsfaktorkomplexen ermöglicht wird (Li et al., 2004; Bettelli et al., 2005; Stroud et al., 2006). So konnten Stroud et al. (2006) den generellen DNA Erkennungsmechanismus der FOX Transkriptionsfaktoren sowie die ungewöhnlichen biochemischen Eigenschaften der FOXP2 Forkhead Domäne beleuchten. Es zeigte sich, dass die Forkhead Domäne des FOXP2 gelöst als Monomer sowie als Dimer vorliegen kann, wobei der gegenseitige Wechsel langsam abläuft. Die überraschendste Entdeckung war jedoch, dass die FOXP2 Forkhead Domäne ein domain-swapped (domänenvertauschtes) Dimer bilden kann. Vieles weist daraufhin, dass dieses domain-swapping eine physiologisch relevante Funktion hat und eine adaptive strukturelle Eigenschaft nur der FOXP Unterfamilie ist. FOXP2 zeigt an Position 539 ein Alanin, wohingegen sich bei den klassischen FOX-Proteinen an dieser Position ein Prolin befindet, was dazu führt, dass die klassischen FOX-Proteine nur als Monomer vorliegen und das domain-swapping verhindert wird (Stroud et al., 2006). Auch bei einigen anderen Proteinen wird davon ausgegangen, dass das domain-swapping eine funktionelle Rolle spielt (Liu & Eisenberg; 2002). Des Weiteren zeigten Stroud et al. (2006), dass domain-swapped FOXP Dimere nur an ähnlichen DNA Stellen, die weit voneinander getrennt sind oder auf verschiedenen DNA Strängen liegen, binden können. Dies lässt vermuten, dass eine spezielle Funktion der FOXP-Proteine bei der Regulation der Transkription darin besteht, übergeordnete Protein / DNA Komplexe zu bilden (Stroud et al., 2006).

2.4.3 FOXP2 Mutationen und Phänotypen der Betroffenen

Bei der bereits oben beschriebenen *KE* Familie bewirkt die Mutation in Exon 14 bei den betroffenen Familienmitgliedern den Austausch von Arginin zu Histidin in der Forkhead Domäne an Position 553 des FOXP2-Proteins (R553H) (Lai et al., 2001). Etwa die Hälfte (15 Individuen) dieser drei Generationen umfassenden Familie leidet

unter anderem an schweren Sprech- und Sprachstörungen, die als Developmental Verbal Dyspraxia bezeichnet wurde (Hurst et al., 1990). Die Einteilung in betroffen bzw. nicht betroffen erfolgte anhand artikulatorischer Beeinträchtigung, die am trefflichsten als verbale Dyspraxie oder orofaziale motorische Beeinträchtigung bezeichnet werden kann. Diese lässt sich für das Sprechen am besten nachvollziehen, da das Sprechen eine präzise Auswahl, Koordination und Steuerung der Abfolge von schnellen orofazialen Bewegungen erfordert (Vargha-Khadem et al., 2005). Dabei war diese Beeinträchtigung so hervorstechend, dass das Sprechen vieler Betroffener für ungeübte Zuhörer unverständlich und so einschränkend war, dass den Betroffenen eine "Zeichensprache" gelehrt wurde, um ihre kommunikativen Fertigkeiten zu erweitern (Vargha-Khadem et al., 1995). Die Familienmitglieder wurden sehr vielen verschiedenen Untersuchungen und den diversen Sprech- und Sprachtest unterzogen. Dazu zählten unter anderen die Beurteilung von Betonung, Grammatik, Semantik, verbalem und nichtverbalem IQ (Vargha-Khadem et al., 1995; Vargha-Khadem et al., 1998). Verschiedene Autoren berichteten von Ergebnissen, die darauf hinweisen, dass die betroffenen Familienmitglieder an einer spezifischen Grammatikschwäche litten, was sich in der Unfähigkeit widerspiegelt syntaktische Regeln, wie solche für Tempus, Numerus und Genus, zu erwerben. Diese selektive Beeinträchtigung ließ einige Autoren daraus schließen, dass es sich bei der *KE* Familie um eine grammatikspezifische Störung handelt und deshalb ein "Grammatikgen" existiert (Gopnik, 1990; Gopnik & Crago, 1991). Umfassende Arbeiten von Vargha-Khadem et al. verdeutlichten, dass die Beeinträchtigungen nicht nur auf selektive Grammatikaspekte beschränkt sind, sondern generell auch eine eklatante Artikulationsbeeinträchtigung sowie Störungen der linguistischen, intellektuellen und orofazial-praktischen Funktionen einschließt (Vargha-Khadem & Passingham, 1990; Vargha-Khadem et al., 1995; Vargha-Khadem et al., 1998; Vargha-Khadem et al., 2005). So hatten die betroffenen Individuen erhebliche Probleme, Sätze mit komplexen syntaktischen Strukturen zu verstehen, echte Wörter von Nicht-Wörtern zu unterscheiden, beim Lesen und Buchstabieren von Nicht-Wörtern und bei der Erzeugung von Lauten (Vargha-Khadem et al., 1995). Die Betroffenen als Gruppe wiesen zum Beispiel einen durchschnittlich um 18- 19 Punkte signifikant niedrigeren verbalen sowie nichtverbalen IQ auf als die nicht Betroffenen. Das gleiche Bild zeigte sich auch hinsichtlich der meisten anderen verwendeten Testverfahren. Als Gruppe betrachtet waren die Mittelwerte der Betroffenen meist

signifikant niedriger verglichen mit denen der nicht Betroffenen (Vargha-Khadem et al., 1998). Hinsichtlich der individuellen Testresultate zeigte sich, dass die Betroffenen individuell heterogene Beeinträchtigungen präsentierten und große Überschneidungen mit den Testresultaten der nicht Betroffenen zeigten. Nur in den beiden Testverfahren Wort- und Nicht-Wort- Wiederholung sowie orofaziale Praxie konnten keine Überschneidungen festgestellt werden (Vargha-Khadem et al., 1995). Orofaziale Dyspraxie stellt somit ein Kerndefizit dar und ermöglicht auf der Grundlage der in diesem Test erzielten Resultate die eindeutige Unterscheidung der *KE* Familienmitglieder in betroffen oder nicht betroffen (Vargha-Khadem et al., 1998; Marcus & Fisher 2003). Die verbale und orofaziale Dyspraxie der Betroffenen weist jedoch in vielen Aspekten eine große Ähnlichkeit mit der im Erwachsenenalter beginnenden Broca-Aphasie auf (Watkins et al., 2002a; Vargha-Khadem et al., 2005). Zur Beurteilung der orofazialen Praxie entwickelten Vargha-Khadem et al. (1995) zwei Tests. Der Erste beurteilte die Produktion von Tier-, Maschinen- und bedeutungslosen Geräuschen, Gesang, stimmlosen Gesichtsbewegungen, Augenlidbewegungen und Bewegungssequenzen. Bei dem zweiten Test wurden die Teilnehmer aufgefordert verschiedene einfache, komplexe, parallele und sequenzielle orofaziale Bewegungen nachzumachen. Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob die dazugehörenden grammatikalischen, semantischen und anderen kognitiven Beeinträchtigungen sekundäre Folgen der orofazialen Dyspraxie sind oder auf zusätzliche Kerndefizite hinweisen (Vargha-Khadem et al., 2005). Obwohl es an detaillierten klinischen Informationen über die Sprech- und Sprachstörungen der *KE* Familie mangelt, weisen deskriptive Berichte und Videobeispiele darauf hin, dass die betroffenen Familienmitglieder zusätzlich oder anstatt der Developmental Verbal Dyspraxia an einer Form der Dysarthrie sowie an einer kraniofazialen Dysmorphologie leiden (Shriberg et al., 2006).

Die neuronalen Grundlagen der Verhaltensauffälligkeiten der Betroffenen wurden mittels strukturellem MRI und funktionellem MRI (fMRI) beurteilt. Es zeigten sich initial bilaterale Auffälligkeiten in einigen motorischen Arealen einschließlich Nucleus caudatus, der auch in einer Positionen Emission Tomography (PET) funktionelle Auffälligkeiten präsentierte (Vargha-Khadem et al., 1998; Watkins et al., 2002b). Beide Nuclei caudati waren bei den Betroffenen um etwa 25% in Volumen reduziert und korrelierten signifikant mit der erbrachten Leistung im Test der oralen Praxie und der Nicht-Wort- Wiederholung. Weitere Untersuchungen zeigten bilateral auffällig

niedrige Dichtewerte grauer Gehirnschubstanz im inferioren frontalen Gyrus (Broca Areal), im Gyrus precentralis, im Temporallappen, im Kopf des Nucleus caudatus und im ventralen Cerebellum. Im Gegensatz dazu zeigten sich im posterioren Teil des superioren Gyrus temporalis (Wernicke Areal), im Gyrus angularis und im Putamen auffällig hohe Dichtewerte grauer Substanz (Belton et al., 2003). Betroffene präsentierten im funktionellen MRI signifikant weniger Aktivität im Broca Areal und im Homolog der rechten Hemisphäre sowie im Putamen während der Aufgaben stille Worterzeugung, laute Worterzeugung und Wortwiederholung (Liegeois et al., 2003). Überdies konnten auffällig geringe Aktivitäten in anderen Sprachregionen des Kortex und auffällig hohe Aktivitäten in Regionen, die gewöhnlich nicht beim Sprechen beteiligt sind, beobachtet werden. Diese Untersuchungen deuten darauf hin, dass das *FOXP2*- Gen bei der Entwicklung von frontostrialen und frontocerebellären Vernetzungen eine wichtige Rolle spielen könnte (Watkins et al., 2002b; Belton et al., 2003; Liegeois et al., 2003; Vargha-Khadem et al., 2005).

Die balancierte reziproke Translokation t(5;7)(q22;q31.2) des CS Patienten ist im Intron zwischen den Exons 3b und 4 lokalisiert, weshalb die Ätiologie der Sprach- und Sprechstörung dieses Patienten in Zusammenhang mit dem *FOXP2*- Gen gebracht wurde. Phänotypisch zeigte der Patient bemerkenswerte Ähnlichkeit mit den betroffenen Mitgliedern der *KE* Familie, wobei die Mutter berichtete, dass der Patient nie in der Lage gewesen war spontan zu lachen oder zu niesen (Lai et al., 2000; Lai et al., 2001). Ansonsten stehen nur wenige Informationen über den Phänotyp zur Verfügung (Tomblin et al., 2009).

O'Brien et al. (2003) verwendeten eine Gruppe von Kindern mit spezifischer Sprachbeeinträchtigung (specific language impairment; SLI) und deren Familienangehörigen, um Kopplung und Assoziation von SLI und Markern innerhalb und in der Nähe vom *FOXP2*- Gen zu untersuchen. 96 Probanden mit SLI wurden direkt auf Mutationen im Exon 14 des *FOXP2*- Gens untersucht. Es wurden keine Mutationen im Exon 14 gefunden, es zeigte sich jedoch eine starke Assoziation zu einem Marker innerhalb des *CFTR*- Gens und zu dem Marker D7S3052 in 7q31. Beide Marker sind dem *FOXP2*- Gen benachbart, was darauf hinweist, dass sich genetische Faktoren der SLI in der Nähe des *FOXP2*- Gens befinden.

MacDermot et al. (2005) untersuchten bei 49 Patienten mit Developmental Verbal Dyspraxia die gesamte codierende Region des *FOXP2*- Gens, einschließlich der alternativ gespleißten Exons. Dabei entdeckten sie bei drei Patienten Varianten, die die *FOXP2*- Proteinsequenz verändern. Eine dieser Veränderungen war der heterozygote Austausch von C zu T in Exon 7, was ein Stopcodon an Position 328 des *FOXP2*- Proteins bewirkt (R328X). Die anschließende Sequenzierung des Exons 7 bei 252 Kontrollen erbrachte keine Sequenzveränderungen, was es als unwahrscheinlich erscheinen lässt, dass es sich bei dem Austausch des Patienten um einen Polymorphismus handelt (MacDermot et al., 2005). Ferner konnte festgestellt werden, dass diese "nonsense"- Mutation ebenso wie die Sprach- und Sprechstörungen auch bei der jüngeren Schwester und der Mutter auftraten, wobei diese Störungen bei der Mutter schon seit der Kindheit bestanden. Höchstwahrscheinlich zeigt die R328X Mutation eine funktionelle Bedeutung, da sie zu einer drastischen Verkürzung des *FOXP2*- Proteins führt und alle wichtigen funktionellen Domänen einschließlich Zinkfinger / Leucin-Zipper-Motif und charakteristischer Forkhead Domäne fehlen. Phänotypisch standen bei den Betroffenen Sprech- und Sprachstörungen, die denjenigen der KE Familie ähneln, im Vordergrund (MacDermot et al., 2005).

Die beiden anderen Veränderungen waren zum einen ein heterozygoter Austausch von A zu T in Exon 2 bei einem Patienten und zum anderen eine Expansion eines Polyglutaminabschnitts. Auf der Aminosäureebene verursachen diese Veränderungen einen Wechsel von Glutamin zu Leucin an Position 17 (Q17L) und eine Expansion der 40 aufeinanderfolgenden Glutamin (Q₄₀) zu 44 Glutamin (Q₄₄). In beiden Fällen hatten die Patienten ein Geschwister, welches auch als betroffen diagnostiziert worden war, jedoch nicht Träger der relevanten Veränderung war. Keine dieser Veränderungen konnte bei Screening Untersuchungen an Kontrollchromosomen festgestellt werden. Es ist auch noch nicht geklärt, welche funktionellen Konsequenzen sich aus diesen beiden Varianten für das *FOXP2*- Protein ergeben könnten (MacDermot et al., 2005).

Feuk et al. (2006) beschrieben 13 Patienten mit Developmental Verbal Dyspraxia (DVD). Fünf hatten eine das *FOXP2*- Gen umfassende hemizygoten paternale Deletion. Ein Patient litt an einer t(3;7)(q23;q31.2) Translokation, welche das *FOXP2*- Gen im Intron zwischen den beiden 5'UTR Exons s1 und s2 unterbrach. Die

restlichen sieben Patienten mit der Hauptdiagnose Silver-Russell Syndrom (SRS) hatten eine maternal uniparentale Disomie des Chromosoms 7 (UPD7). Bei zwölf der Patienten fehlte folglich die väterliche Kopie des *FOXP2*- Gens. Des Weiteren wurden fünf weitere Patienten mit paternaler Deletion des *FOXP2*- Gens beschrieben, wobei die Diagnose DVD aufgrund fehlender Informationen jedoch nicht gestellt werden konnte. Vier Patienten erfüllten zusätzlich die diagnostischen Kriterien für Störungsbilder des autistischen Spektrums. Individuen mit paternaler UPD7 oder einer teilweisen maternalen UPD7 oder einer dem *FOXP2*- Gen nachgelagerten Deletion hatten keine DVD. Durch die Verwendung von quantitativen real-time PCRs zeigten Feuk et al. (2006), dass das maternal vererbte *FOXP2*- Gen vergleichsweise geringer exprimiert wird und die Mehrheit der *FOXP2* Transkripte väterlichen Ursprungs ist. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Patienten mit paternaler Deletion oder maternaler UPD7 oder anderen funktionell wirksamen paternalen Mutationen schwerwiegendere Phänotypen zeigen, wohingegen das Fehlen maternalen Allele einen schwächer ausgeprägten Phänotyp bewirken könnte. Die Ergebnisse zeigen, dass das Fehlen des paternalen *FOXP2*- Gens bei Patienten mit SRS mit maternaler UPD7 eine Developmental Verbal Dyspraxia verursacht. Zusätzlich weisen sie darauf hin, dass eine genomische Prägung (engl. genomic imprinting) vorliegt, wobei imprintete Gene von der Mutter stammen und nur das paternale *FOXP2* exprimiert wird. Diese genomische Prägung scheint eine wichtige Rolle bei der menschlichen Sprachentwicklung zu spielen (Feuk et al., 2006).

Shriberg et al. (2006) berichteten von der sprachlichen Kompetenz einer Mutter und deren Tochter mit je einer balancierten Translokation $t(7;13)(q31.1;q13.2)$. Bei beiden war zuvor eine Developmental Verbal Dyspraxia diagnostiziert worden. Das *FOXP2*- Gen wurde innerhalb des Intron 6 unterbrochen (Tomblin et al., 2009). Mutter und Tochter wiesen beide wesentliche Sprachbeeinträchtigungen auf. Die Charakteristika des Sprachdefizits beider waren sowohl mit einer spastischen Dysarthrie als auch mit einer verbalen Dyspraxie vereinbar (Tomblin et al., 2009).

Zeesman et al. (2006) berichteten von einem Mädchen mit einer zytogenetisch sichtbaren Deletion von 7q31.2 bis 7q32.2, das neben einer dysmorphen Erscheinung schwere Kommunikationsstörungen und eine Developmental Verbal Dyspraxia zeigte. Die Deletion war etwa 16Mb groß und betraf insgesamt 51 Gene.

Auch sie konnte wie der CS Patient (Lai et al., 2000) nicht spontan husten, niesen oder lachen.

Lennon et al. (2007) berichteten von einer Patientin mit einer 7q31.1-7q31.31 Deletion, welche 9.1 Mb lang war. Diese Patientin präsentierte neben einer moderaten mentalen Retardierung eine dysmorphe Erscheinung und auch Sprachbeeinträchtigungen, einschließlich einer Developmental Verbal Dyspraxia.

Rice et al. (2012) untersuchten eine Mutter und ihren Sohn, beide mit einer *FOXP2* Haploinsuffizienz aufgrund einer 1.57 Mb langen Deletion von Chromosom 7q31. Die beiden Gene *MDFIC* und *PPP1R3A* waren von der Deletion mitbetroffen, wobei jedoch keines der beiden mit Sprach- und Sprechstörungen assoziiert ist. Der Sohn zeigte eine schwere als "childhood apraxia of speech" (CAS) bezeichnete Störung mit einer mangelhaft ausdrucksfähigen Sprache, einer schweren Verzögerung des Spracherwerbs und der Unfähigkeit spontan zu lachen, niesen und husten. Die kognitiven Leistungen waren gering eingeschränkt, was jedoch auch an den kommunikativen Einschränkungen gelegen haben könnte. Die feinmotorischen Fertigkeiten waren ebenfalls vermindert. Seine Mutter war von ähnlichen jedoch geringfügig weniger ausgeprägten Symptomen betroffen. Angesichts der Schwere der Störung des Sohnes ergaben sich keine Hinweise auf die Hypothese (Feuk et al., 2006), dass ein maternaler Verlust von *FOXP2* einen relativ gutartigen Verlauf nimmt (Rice et al., 2012).

Zilina et al. (2012) berichteten von zwei Familien, bei denen einige Familienmitglieder von einer das *FOXP2*- Gen einschließenden 7q31 Deletion betroffen waren. In der ersten Familie konnten bei Mutter und Tochter eine 8.3 Mb Deletion auf Chromosom 7q31.1 bis 7q31.31 identifiziert werden. Die Tochter zeigte im Alter von drei Jahren eine moderate Entwicklungsverzögerung, eine eingeschränkte Stimmgebungsaktivität, eingeschränktes Vokabular, einige autistische Merkmale und einen leichten Tremor der Hand. Auch sie war unfähig zu niesen, hatte Probleme beim Kauen und Schlucken und zeigte ausgeprägtes Sabbern. Die Mutter präsentierte in ihrer Kindheit einen sehr ähnlichen Phänotyp, einschließlich einer DVD. Im Alter von 28 Jahren hatte sie eine unterdurchschnittliche Intelligenz (IQ=88), zeigte einen

dysmorphen Phänotyp und hatte Schwierigkeiten beim sprachlichen Ausdruck. Die Deletion betraf bei ihr das väterliche Chromosom.

In der zweiten Familie wurde bei einem Mädchen, der Mutter, der mütterlichen Tante und dem mütterlichen Großvater eine 6.5 Mb Deletion in 7q31.1 bis 7q31.2 festgestellt. Das Mädchen zeigte im Alter von sechs Jahren Entwicklungsverzögerungen in allen Bereichen, einen leicht dysmorphen Phänotyp, eine geringe Ataxie und gelegentlich aggressives Verhalten. Außerdem hatte sie Schwierigkeiten mit der Betonung und einen eingeschränkten Wortschatz. Die Mutter war offenbar geistig behindert, zeigte aggressives Verhalten und eine DVD. Sie lehnte jedoch ebenso wie ihre Schwester weitere Untersuchungen ab. Der Großvater war fremdanamnestisch von einem ernsthaften Sprachfehler, aggressivem Verhalten und Balanceproblemen betroffen (Zilina et al., 2012).

Die Deletionen bei den Kindern in beiden Familien waren maternalen Ursprungs, wohingegen die Deletionen bei den Müttern paternalen Ursprungs waren. Die Hypothese, dass das Fehlen von paternalem *FOXP2* einen stärker ausgeprägten Phänotyp zur Folge hat und das Fehlen maternalen Allele einen schwächer ausgeprägten Phänotyp bewirkt (Feuk et al., 2006), konnte für diese beiden Familien nicht bestätigt werden (Zilina et al., 2012). Thomas et al. (2012) konnten bei Expressionsanalysen des *FOXP2*- Gens keine genomische Prägung feststellen.

Zusammenfassend betrachtet zeigen alle Patienten mit *FOXP2* Defekten bzw. Mutationen Sprach- und Sprechstörungen, Artikulationsprobleme und ein beträchtlich eingeschränktes Vokabular. Zusätzlich hatten die Meisten Probleme mit Aufgabenbereichen, die eine korrekte Koordination der orofazialen Muskulatur erfordern (Zilina et al., 2012). Alle bisher beschriebenen *FOXP2* Mutationen traten heterozygot bzw. hemizygot auf und spiegeln eine Haploinsuffizienz wider (Newbury et al., 2010). Es gibt keine Kenntnis über homozygote *FOXP2* Mutationen beim Menschen, vermutlich weil sie tödlich verlaufen (Scharff & Petri, 2011). Eine *FOXP2* Haploinsuffizienz scheint in Schlüsselstadien der Embryogenese im Gehirn zu einer abnormalen Entwicklung von neuronalen Strukturen zu führen, die für die Sprache und das Sprechen wichtig sind (Lai et al., 2001). Daher hat es den Anschein als wären für einen normalen Spracherwerb zwei funktionsfähige *FOXP2*-Gene notwendig (Enard et al., 2002).

2.4.4 Evolution des *FOXP2*- Gens

Vergleiche von FoxP2- Protein kodierender cDNA von Schimpansen, Gorillas, Rhesusaffen und Mäusen mit humaner cDNA zeigten, dass sich das humane FOXP2- Protein nur durch drei Aminosäuren von dem der Maus unterscheidet, wenn die Polyglutaminabschnitte außer Acht gelassen werden, und somit zu den 5% der am besten konservierten Proteine zählt (Enard et al., 2002). Die FOXP2- Proteine der drei Affenarten sind alle identisch und unterscheiden sich durch eine Aminosäure von dem Nagetierprotein und durch zwei Aminosäuren von dem humanen Protein. Die beiden Unterschiede zwischen Mensch und Affe traten beim Menschen erst nach der Trennung von den gemeinsamen Vorfahren mit den Schimpansen vor 4,6-6,2 Millionen Jahren auf (Chen & Li, 2001) und betrafen Aminosäuren an Position 303 und 325 in Exon 7. Dem gegenüber trat seit der Trennung der Abstammungslinien von Maus und Schimpanse vor 70 Millionen Jahren (Kumar & Hedges, 1998; Eizirik et al., 2001) nur eine Aminosäureveränderung auf, die wahrscheinlich keine funktionelle Rolle spielt. Die Aminosäure an Position 325 im humanen Protein erzeugt neben einer geringen Veränderung der Sekundärstruktur einen potentiellen Ansatzpunkt für die Proteinkinase C. Die Phosphorylierung der FOX- Proteine kann eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Transkription spielen (Brunet et al., 1999; Kops et al., 2002; Enard et al., 2002). Diese vermehrten Aminosäureveränderungen in der humanen Abstammungslinie deuten auf eine positive Selektion hin (Enard et al., 2002; Fisher & Scharff, 2009). Zudem entdeckten Enard et al. (2002) Hinweise auf einen sog. "selective sweep". Dieser ist Zeichen einer kürzlich stattgefundenen starken positiven Selektion und führt zur Reduktion oder zum Wegfall von Varianten unter den Nukleotiden in der Nachbarschaft der DNA Mutation. Der Austausch der beiden Aminosäuren fand nach Einschätzung einiger Autoren innerhalb der letzten 200.000 Jahre statt (Enard et al., 2002; Zhang et al., 2002; Coop et al., 2008), könnte jedoch auch älter als 300.000 Jahre sein (Krause et al., 2007; Weaver et al., 2008).

2.4.5 Tiermodelle

Viel offene Fragen, z.B. wie *FOXP2* Mutationen die Sprachentwicklung beeinträchtigen, können aus verschiedenen Gründen nicht durch Untersuchungen an

Menschen beantwortet werden. Obwohl kein Tiermodell die vielfältigen komplexen Prozesse, die die menschliche Sprache erfordert, widerspiegeln kann, sind dennoch bestimmte Aspekte für Untersuchungen zugänglich.

2.4.5.1 *Foxp2* bei der murinen Entwicklung

Bisher wurden einige Mausmodelle mit ausgeschaltetem *Foxp2*- Gen entwickelt (Shu et al., 2005; French et al., 2007; Groszer et al., 2008; Fujita et al., 2008; Campbell et al., 2009). Dazu gehören auch Modelle mit Veränderungen, die den menschlichen R553H und R328X Mutationen entsprechen. Homozygote Knockout-Jungtiere waren entwicklungsverzögert mit schwerer motorischer Beeinträchtigung und verstarben wenige Wochen nach der Geburt. *Foxp2* wird auch stark in sich entwickelndem Lungenepithel exprimiert und verursacht bei Homozygoten eine signifikante Erweiterung der distalen Luftwege, was zu dem vorzeitigen Ableben führen könnte (Shu et al., 2007). *Foxp2* Knockout-Mausgehirne schienen in histologischen Analysen normal zu sein (Shu et al., 2005; French et al., 2007; Groszer et al., 2008; Fujita et al., 2008; Campbell et al., 2009), mit Ausnahme der homozygoten Knockout-Tiere, deren Cerebellum unverhältnismäßig klein war und eine Reduktion der Falten zeigte (French et al., 2007; Groszer et al., 2008; Fujita et al., 2008). Die zerebelläre *Foxp2* Expression ist bei Wildtyp-Mäusen auf die Purkinjezellen (PC) und tiefen Kleinhirnerne begrenzt (Lai et al., 2003; Ferland et al., 2003). Eine Untersuchung berichtete von einer gestörten zerebellären Histoarchitektur (Shu et al., 2005), während bei anderen die zerebelläre Histoarchitektur intakt zu sein schien (French et al., 2007; Groszer et al., 2008; Fujita et al., 2008). Bei homozygoten Knockout-Mäusen scheint die postnatale zerebelläre Reifung beeinträchtigt zu sein, ohne jedoch die Morphologie anderer Hirnregionen zu beeinflussen. Da keine humanen homozygoten Mutationen bekannt sind, sind heterozygote Tiermodelle jedoch geeigneter humanrelevante neurale Mechanismen zu untersuchen (Fisher & Scharff, 2009). Es zeigte sich, dass die Phänotypen der verschiedenen heterozygoten *Foxp2* Mausmodelle untereinander variieren. So erwiesen sich die heterozygoten Mausmodelle motorisch und in der Entwicklung verzögert (Shu et al., 2005). French et al. (2007) und Groszer et al. (2008) beobachteten eine normale postnatale Entwicklung, während Fujita et al. (2008) von einer geringen Reduktion des durchschnittlichen Gewichts berichteten, wobei der Großteil der Modelle als normal

erschien. Die zerebelläre Morphologie erstreckte sich von entwicklungsverzögert (Fujita et al., 2008) über mäßig abnorm (Shu et al., 2005) bis zu im Großen und Ganzen normal (French et al., 2007; Groszer et al., 2008).

2.4.5.2 *Foxp2* und Mausartikulation

Mäuse können neben einer großen Vielfalt an Lauten, die im menschlichen Hörbereich liegen, auch Geräusche, die völlig im Ultraschallbereich liegen, erzeugen. Jungtiere produzieren bestimmte angeborene Ultraschallrufe als Reaktion auf eine veränderte Erregungssituation (Ehret, 2005). Die Arbeiten zu *Foxp2* und Lautäußerungen bei Mäusen beschränkten sich auf die angeborenen Rufe der Jungtiere (Shu et al., 2005; Groszer et al., 2008; Fujita et al., 2008; Gaub et al., 2010). Werden Jungtiere von der Mutter getrennt oder aus ihrem Nest entfernt, so stoßen sie Ultraschallrufe aus, die eine Suchreaktion bei den Eltern auslösen (Ehret, 2005). Untersuchungen homozygoter *Foxp2* Mausmodelle zeigten, dass diese keine Ultraschallgeräusche erzeugten (Shu et al., 2005; Groszer et al., 2008; Fujita et al., 2008; Gaub et al., 2010). Wurden sie durch Hochheben einem größeren Stress ausgesetzt, brachten die homozygoten Knockout-Mäuse jedoch wieder hörbare und mit Ultraschall durchsetzte Rufe hervor. Das belegt, dass *Foxp2*- Gen für die Erzeugung von Ultraschallgeräuschen nicht notwendig ist (Groszer et al., 2008; Gaub et al., 2010). Die Schwierigkeiten der homozygoten Modelle bei der Vokalisation könnten auch sekundäre Folge anderer Einschränkungen sein (Fisher & Scharff, 2009; Gaub et al., 2010).

Shu et al. (2005) berichteten, dass heterozygote Knockout-Mäuse signifikant weniger Ultraschallisolationrufe ausstießen als Wildtypmäuse, die Rufeigenschaften jedoch unverändert waren, wobei die Entwicklungsverzögerungen der heterozygoten Knockout-Mäuse auch einen Confounder darstellen könnten. Fujita et al. (2008) berichteten ebenfalls von Entwicklungsverzögerungen und einem geringeren aber variableren Ultraschallausstoß bei heterozygoten Knockout-Mäusen. Groszer et al. (2008) und Gaub et al. (2010) beobachteten eine normale Entwicklung und Geräuschproduktion von Heterozygoten, verglichen mit dem Wildtyp. Die Beziehung zwischen ausgeschaltetem *Foxp2* und der Geräuschproduktion ist komplexer als ursprünglich angenommen (Shu et al., 2005; Fujita et al., 2008).

2.4.5.3 *Foxp2*, Erlernen motorischer Fähigkeiten und synaptische Plastizität

Kurt et al. (2012) untersuchten an Mäusen mit heterozygoten Mutationen analog zu R328X und R553H die motorischen Fähigkeiten und das auditorisch-motorische Assoziationslernen. Die Mäuse mit der missense Mutation waren in der Lage zu lernen, jedoch langsamer als der Wildtyp, wohingegen die Mäuse mit der nonsense Mutation sehr wenig lernten (Kurt et al., 2012). Heterozygote Knockout-Mäuse erbrachten signifikant schlechtere Leistungen bzw. lernten langsamer als Wildtypen im gekippten Laufrad sowie im sog. "beschleunigten Rotarod" (Groszer et al., 2008). In elektrophysiologischen Untersuchungen konnte des Weiteren eine anormale synaptische Plastizität nachgewiesen werden. Zerebelläre Purkinjezellen zeigten eine signifikant verstärkte "Paired-Pulse Facilitation" (eine Form der synaptischen Kurzzeitplastizität), jedoch ohne nachweisbare Beeinträchtigung der synaptischen Verschaltung (Groszer et al., 2008). Neurone des dorsolateralen Striatums (Teil der Basalganglien) zeigten bei Heterozygoten keine normalerweise vorkommende Langzeit-Depression (Form der synaptischen Langzeitplastizität) (Groszer et al., 2008). Langzeit-Depression spielt eine wesentliche Rolle beim striatal-abhängigen Lernen (Gerdeman et al., 2002; Yin et al., 2006).

2.4.5.4 Humanisierte *FOXP2*- Mausmodelle

Die beiden Nukleotidaustausche, die während der humanen Evolution auftraten, liegen im Exon 7 des *FOXP2*- Gens (Enard et al., 2002). Enard et al. (2009) brachten diese Veränderungen in das orthologe Exon des murinen *Foxp2*- Gens ein und erzeugten so ein "humanisiertes" Mausallel (*Foxp2^{hum}*). Die *Foxp2^{hum/hum}* Mäuse wurden mit Wildtyp Mäusen und mit heterozygoten Knockout-Mäusen verglichen. Sie zeigten sich gesund und genauso fruchtbar und langlebig wie der Wildtyp. Anschließend Untersuchungen der Mäusegehirne erbrachten reduzierte Dopaminspiegel bei *Foxp2^{hum/hum}* Mäusen im frontalen Kortex, Cerebellum, Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens und Globus pallidus. Überdies zeigten sich bei den *Foxp2^{hum/hum}* Mäusen eine vergrößerte Länge der Dendriten der mitteldornigen Neuronen (Medium Spiny Neurone) des Striatum, eine gesteigerte Langzeit-Depression der mitteldornigen Neuronen und veränderte Frequenzen bei Ultraschallrufen. Der Austausch der beiden Aminosäuren betrifft zerebrale

Verschaltungen bei Mäusen und könnte in den entsprechenden Regionen im humanen Gehirn eine wichtige Rolle beim Sprechen und der Sprache spielen (Enard et al., 2009). Darüber hinaus erbrachte der Vergleich von *Foxp2*^{hum/hum} und Wildtyp Mäusen, dass 34 Gene unterschiedlich exprimiert wurden.

Reimers-Kipping et al. (2011) untersuchten ebenfalls *Foxp2*^{hum/hum} Mäuse und fanden heraus, dass die Dendriten der dornigen bipolaren Neuronen und Pyramidenzellen in der kortikalen Schicht IV, die Dendriten der Neuronen des Thalamus und der mitteldornigen Neuronen des Striatums verlängert waren, während die Neuronen in der Amygdala und die Purkinjezellen des Kleinhirns keine Veränderungen erkennen ließen. Humanisiertes *Foxp2* scheint die Dendriten von Neuronen, die Teil der Basalganglien-Kortex Schleifen sind, zu verlängern. Des Weiteren zeigten die mitteldornigen Neuronen des Striatums eine gesteigerte Langzeit-Depression, während keine Veränderungen der synaptischen Plastizität bei den Purkinjezellen nachgewiesen werden konnten.

2.4.5.5 *FoxP2* bei Singvögeln

Singvögel weisen für die Gesangserkennung, -produktion und -lernen spezialisierte Gehirnnareale auf, was sie befähigt ihren Gesang durch Nachahmen eines Lehrers zu erlernen. Wegen der Ähnlichkeit des Gesangs mit der menschlichen Sprache sind sie ein gängiges Modell, um das Erlernen von Gesang/Sprache zu untersuchen (Zeigler & Marler, 2008). Vögel exprimieren *FoxP2* stark im Striatum, in den Nuclei des dorsalen Thalamus und Mesencephalons und im Nucleus olivaris inferior, der mittels Kletterfasern die zerebellären Purkinjezellen innerviert, die auch *FoxP2* exprimieren. Die neurale Expression bleibt dabei das gesamte Leben bestehen (Haesler et al., 2004). Ein ähnliches Expressionsmuster besteht auch bei anderen Wirbeltierarten (Lai et al., 2003; Ferland et al., 2003; Takahashi et al., 2003; Haesler et al., 2004; Teramitsu et al., 2004; Bonkowsky et al., 2005; Shah et al., 2006; Takahashi et al., 2008; Campbell et al., 2009). Bei Singvögeln existiert im dorsalen Striatum ein Nucleus, der Teil des spezialisierten Gesangssystem ist und *Area X* genannt wird. Die *Area X* ist für die Gesangsentwicklung und -aufrechterhaltung bei Singvögeln unerlässlich (Scharff & Nottebohm, 1991). Bei jungen Zebrafinken steigen während der Zeit des Gesangerlernens die *FoxP2* Pegel in der *Area X* geringfügig, aber beständig an. Auch bei erwachsenen Kanarienvögeln sind die *FoxP2* Pegel in der

Area X erhöht, wenn sie ihren Gesang saisonal umgestalten (Haesler et al., 2004). Die postnatale *FoxP2* Expression scheint in Abhängigkeit zur vorausgehenden Gesangsaktivität zu variieren. In der Area X von erwachsenen männlichen Zebrafinken sind die *FoxP2* mRNA Pegel bei nicht singenden Exemplaren am höchsten und nehmen scharf ab, wenn sie ihren Gesang alleine üben (ungerichteter Gesang), nicht jedoch, wenn sie für ein Weibchen Balzgesang (gerichteter Gesang) anstimmen (Teramitsu & White, 2006; Hilliard et al., 2012). Das Gleiche scheint auch für Bengalische Finken zu gelten (Chen et al., 2013). Miller et al. (2008) beobachteten niedrigere *FoxP2* Spiegel zwei Stunden nach gerichtetem und ungerichtetem Gesang. Bei jungen und erwachsenen Zebrafinken nimmt nach zwei Stunden ungerichtetem Gesang mit dem Abfall von *FoxP2* die Variabilität des Gesangs zu (Hilliard et al., 2012; Miller et al., 2008). Die Herunterregulierung von *FoxP2* während ungerichteten Singens ist bei jungen Zebrafinken in der Phase des sensomotorischen Lernens besonders stabil. Je mehr sie üben, desto geringer sind die *FoxP2* Pegel in der Area X (Chen et al., 2013). Um diese negative Korrelation aufrecht zu erhalten, scheint ein erhaltenes Hörvermögen wichtig zu sein (Teramitsu et al., 2010). Untersuchungen an jungen Zebrafinken mit heterozygotem *Knock-Down FoxP2* in der Area X zeigten, dass diese den Gesang des Lehrers unpräzise nachahmten, einige Noten wegließen und die Produktion von Silben von Gesang zu Gesang abnormal variierte, obwohl sie in der Lage waren das gesamte Silbenrepertoire zu erzeugen. Die akustische Struktur und die Dauer der Gesangssilben waren abnormal variabel und zeigten eine große Ähnlichkeit mit der Wortproduktion bei Menschen mit DVD (Haesler et al., 2007).

2.4.6 Die Funktion des *FOXP2*- Gens

2.4.6.1 *FOXP2* Expression

Das *FOXP2*- Protein ist ein Transkriptionsfaktor, der an genomische DNA bindet und die Transkription spezifischer Gene aktiviert oder hemmt (Lai et al., 2001; Shu et al., 2001). Deshalb befindet sich das *FOXP2*- Protein primär im Zellkern der entsprechenden Zellen. Im Gegensatz dazu ist die Menge des R553H *FOXP2*-

Proteins (KE-Familie) im Zellkern deutlich reduziert und im Zytoplasma vermehrt. Die Menge des R328X FOXP2- Proteins ist generell reduziert und nur im Zytoplasma anzutreffen (Mizutani et al., 2007; Vernes et al., 2006).

Die Regulation der *FOXP2* Expression ist noch nicht vollständig geklärt. Die Promoterregion des *FOXP2*- Gens ist noch nicht eindeutig definiert und die Regulation des *FOXP2*- Gens scheint komplexer zu sein als ursprünglich angenommen (Tolosa et al., 2010). Es existieren mindestens vier Transkriptionsstartpunkte in den Exons s1, 1, 2 und 1b, wobei es sich bei Letzterem um ein neu identifiziertes Exon handelt (Schroeder & Myers, 2008). Bisher wurden zwei mutmaßliche Transkriptionsregulatoren des *FoxP2* identifiziert, zum einen bei Zebrafischen (Bonkowsky et al., 2008) und zum anderen bei Zebrafinken (Soderstrom & Luo, 2010). *Lymphoid enhancer-binding factor 1* (Lef1) ist ein Transkriptionsfaktor, der über den *Wingless and INT-1/β-Catenin* (Wnt/β) Signalweg aktiviert wird. Seine verminderte Expression oder Inhibition führt beim sich entwickelnden Zebrafischgehirn zu einer verminderten *FoxP2* Expression in bestimmten Gehirnregionen (Bonkowsky et al., 2008). Bei jungen Zebrafinken erhöhen Cannabinoid-Agonisten die *FoxP2* Expression im Striatum bis ins Erwachsenenalter anhaltend (Soderstrom & Luo, 2010). MicroRNAs (miRNA) regulieren die Genexpression posttranskriptionell, indem sie an die 3' untranslatierte Region (3'-UTR) der mRNA von Zielgenen binden, was zur Suppression der Translation oder zum Abbau der mRNA führt (Shi et al., 2013). Shi et al. (2013) identifizierten die beiden miRNAs miR-9 und miR-140-5p als mutmaßliche Regulatoren der *FoxP2*- Genexpression im Zebrafischgehirn. Im embryonalen murinen Neokortex waren wiederum miR-9 sowie miR-132 an der Regulation der *FoxP2*- Genexpression beteiligt (Clovis et al., 2012). Levchenko et al. (2014) untersuchten 95 Patienten mit Schizophrenie und schizotypischer Störung und entdeckten unter anderem eine bisher unbekannte Variante des *FOXP2*- Gens. Sie berichteten von einer Variante in der 3' untranslatierten Region (3'-UTR), die eine neue miRNA-Bindungsstelle für miR-409 und miR-1294 schafft. Fu et al. (2014) untersuchten anhand der 12 miRNAs miR-9, miR-19b, miR-27b, miR-92a, miR-140-5p, miR-190, miR-200a, let-7a, miR-129-5p, miR-582-5p, miR-892a und miR-1237, inwieweit diese miRNAs die *FOXP2* Expression in Zellkulturen herunterregulieren. Dazu verwendeten sie humane HEK293 Zellen und fanden heraus, dass miR-9, miR-19b, miR-140-5p, miR-200a, let-7a, miR-129-5p, miR-582-5p und miR-892a die

FOXP2 Proteinspiegel signifikant senken. Die miRNAs, let-7a, miR-9, und miR-129-5p waren unter den effektivsten Regulatoren und senkten die FOXP2 Proteinspiegel um 70-90%. Diese drei miRNAs zeigten jeweils eine signifikante dosisabhängige Herunterregulierung der FOXP2 Proteinspiegel. Ferner ließ sich anhand von SH-SY5Y Zellen nachweisen, dass der regulatorische Effekt dieser drei miRNAs sequenzspezifisch zu sein scheint (Fu et al., 2014).

Auch epigenetische Mechanismen wie die Methylierung der Promoterregion können Einfluss auf die Genexpression haben, wobei ein hohes Maß an Methylierung mit einer geringen Expression von RNA korreliert (Tolosa et al., 2010).

Die *FOXP2* Expression zeigte sich im fetalen Gehirn sehr ausgeprägt (Lai et al., 2001). Eine postnatale *Foxp2* Expression wurde auch in der Lunge, im Gehirn, im Intestinum sowie in kardiovaskulärem Gewebe entdeckt (Shu et al., 2001; Shu et al., 2007). In fetalem und adultem Gehirn, im Nucleus caudatus und in der Lunge ermittelten Bruce & Margolis (2002) ebenfalls eine *FOXP2* Expression. Ab dem 45sten Schwangerschaftstag konnte in sich entwickelnden humanen Gehirnen *FOXP2* mRNA nachgewiesen werden (Lai et al., 2003). Die *FOXP2* Expression begann dabei in der Mittellinie der Medulla oblongata und wurde mit dem Voranschreiten der Embryogenese zunehmend komplex, wobei jedoch nicht in allen Gehirnregionen eine *FOXP2* Expression nachgewiesen werden konnte, sondern nur in bestimmten Regionen wie dem Zerebellum, Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen und dem Nucleus olivaris inferior. Dabei war die *FOXP2* Expression in manchen Gehirnregionen auf bestimmte Strukturen beschränkt, wie z.B. auf die Purkinjezellen des Zerebellum (Lai et al., 2003). Diese Erkenntnisse zeigen, dass *FOXP2* aufgrund seiner Beteiligung an der Entwicklung der motorischen corticostriatalen und olivocerebellären Bahnen während der Embryogenese zu den persistierenden motorischen orofazialen Störungen der Menschen mit *FOXP2* Mutationen beitragen könnte (Lai et al., 2003).

2.4.6.2 *FOXP2* Zielgene (Targets)

Da *FOXP2* im Gehirn exprimiert wird, ist es plausibel, dass *FOXP2* die Expression vielfältiger Gene, die für Sprache, Sprechen und motorische Kontrolle wichtig sind, steuert. Spiteri et al. (2007) suchten mittels einer Kombination aus Chromatin-Immunpräzipitation und Microarrayanalysen (*ChIP-Chip*) nach *FOXP2* Zielgenen

(Targets). Dazu verwendeten sie Zellen der Basalganglien und des inferioren frontalen Kortex von humanen Feten sowie Zellen aus humanen Lungengewebe, da *FOXP2* auch stark in der Lunge exprimiert wird (Shu et al., 2001). In dieser Arbeit konnten insgesamt 285 Zielgene identifiziert werden, 175 Zielgene in den Basalganglien und 144 im inferioren frontalen Kortex. Die Überschneidungen dieser beiden Regionen waren mit 24% hoch signifikant. Zusätzlich wurden 141 und 110 Zielgene identifiziert, die jeweils entweder in den Basalganglien oder im inferioren frontalen Kortex spezifisch waren. Diese Zielgene könnten die regionalspezifische *FOXP2* Regulation repräsentieren. Im Lungengewebe identifizierten Spiteri et al. (2007) 192 Zielgene, was einer Überschneidung von 47% und 37% zu den Basalganglien und dem inferioren frontalen Kortex entspricht. Die Subtraktion der pulmonalen Zielgene von den ZNS-Zielgenen ergab 84 Basalganglienspezifische und 83 für den inferioren frontalen Kortex spezifische Zielgene. Acht Zielgene kamen in den Basalganglien und im inferioren frontalen Kortex vor, jedoch nicht im Lungengewebe. Vernes et al. (2007) suchten auch mittels *ChIP-Chip* in humanen neuron-ähnlichen SH-SY5Y Neuroblastoma Zellen nach *FOXP2* Zielgenen. Dabei konnten 303 *FOXP2* Zielgene identifiziert werden. Die Überschneidungen der Zielgene der beiden Arbeiten lagen bei 29% für die Zielgene in den Basalganglien und 30% für die Zielgene des inferioren frontalen Kortex verglichen mit den Zielgenen der neuron-ähnlichen Zellen, was 14%-19% der von Vernes et al. (2007) identifizierten potentiellen Zielgene entspricht. *Gene Ontology* (GO) Analysen der Zielgene beider Arbeiten wiesen darauf hin, dass *FOXP2* Zielgene eine Rolle bei ZNS Entwicklung, Gestaltung und Funktion, einschließlich Signaltransduktion, Neuritenwachstum und synaptischer Plastizität spielen (Vernes et al., 2007; Spiteri et al., 2007). *FOXP2* zeigte eine Doppelfunktion und fungierte bei der Mehrheit der Zielgene als Transkriptionsrepressor (Vernes et al., 2007; Spiteri et al., 2007). Des Weiteren zeigten sich starke Hinweise auf eine positive Selektion in der Anzahl der *FOXP2* Zielgene in europäischen Populationen, nicht jedoch bei Han Chinesen, Japanern oder Yoruba Populationen (Ayub et al., 2013). Dabei wurde ein Algorithmus entwickelt und die Muster positiver Selektion von bereits bekannten Zielgenen (Spiteri et al., 2007; Vernes et al., 2007; Vernes et al., 2011) in den unterschiedlichen Populationen verglichen (Ayub et al., 2013). In einer Arbeit, die die Genexpression bei Schimpansen, Rhesusaffen und Menschen vergleicht, berichteten Caceres et al. (2003), dass etwa 90% der zwischen Mensch und Primaten

unterschiedlich exprimierten Gene im humanen Gehirn stärker exprimiert wurden, wohingegen im Herzen und in der Leber keine Unterschiede in der Genexpression bestanden. Zu den von Spiteri et al. (2007) identifizierten *FOXP2* Zielgenen gehörten auch 47 Gene, die im humanen- und im Schimpansen- Gehirn unterschiedlich exprimiert werden (Spiteri et al., 2007). Darunter waren auch Gene, die für die ZNS Entwicklung und Signaltransduktion wichtig sind. Konopka et al. (2009) untersuchten, inwieweit sich die Funktion von humanem FOXP2 von FoxP2 des Schimpansen unterscheidet. Dazu wurden *FOXP2* bzw. *FoxP2* in humanen neuron-ähnlichen SH-SY5Y Neuroblastoma Zellen exprimiert. Die folgende Microarray Analyse zeigte, dass sich die Genexpression in 116 Zielgenen unterschieden. Unter diesen Genen waren auch Gene, die in sprachrelevanten Bahnen und Geweben aktiv waren (Konopka et al., 2009).

Vernes et al. (2008) entdeckten, dass das *CNTNAP2*- Gen ein Zielgen vom FOXP2-Protein ist und von diesem drastisch herunterreguliert wird. Das *CNTNAP2*- Gen kodiert CASPR2, ein Mitglied der Neurexin Superfamilie der Transmembranproteine, die in den Ranvier'schen Schnürringen der Nervenzellen vorkommen (Poliak & Peles, 2003). Es scheint, als wäre CASPR2 an der kortikalen Entwicklung, Neuroblasten Migration und der laminaren Organisation beteiligt (Strauss et al., 2006). *CNTNAP2* Mutationen wurden u.a. mit Epilepsie, Sprachrückbildung und mentaler Retardierung (Strauss et al., 2006) sowie Tourette-Syndrom (Verkerk et al., 2003) und Autismus (Alarcon et al., 2008; Arking et al., 2008; Bakaloglu et al., 2008) in Verbindung gebracht. Varianten des *CNTNAP2*- Gens waren mit der spezifischen Sprachbeeinträchtigung (specific language impairment; SLI) assoziiert (Vernes et al., 2008).

Devanna et al. (2014) entdeckten, dass FOXP2 die Expression einiger Gene, die im Retinsäure-Signalweg involviert sind, reguliert. Retinsäure (RA) ist ein Vitamin-A Derivat, dass essenziell für die Säugetierentwicklung und ein Schlüsselregulator der Gehirnentwicklung ist und genetische und morphologische Veränderungen in Zellen induziert. Dazu verglichen sie wie neuron-ähnliche SH-SY5Y Neuroblastoma Zellen mit und ohne FOXP2 auf Retinsäure reagieren und fanden heraus, dass diese Zellen stärkere genetische und morphologische Veränderungen als Antwort auf Retinsäure zeigten, wenn FOXP2 vorhanden war. Ferner entdeckten sie, dass FOXP2 die Expression des Retinsäure-Rezeptors verändert. Bei dem Retinsäure-Rezeptor handelt es sich um ein Protein, das die zelluläre Antwort auf Retinsäure

direkt steuert. Zellen, die FOXP2 exprimieren zeigten eine größere Sensitivität gegenüber der Retinsäureexposition. FOXP2 scheint die Expression des Retinsäure-Rezeptor β (RAR β) zu steigern und einige Gene, die im Transport oder der Modifikation von Retinsäure involviert sind transkriptionell zu steuern, wie z.B. ROR β , CRABP II und ASCL1 (Devanna et al., 2014; van Rhijn & Vernes, 2015). Diese Experimente weisen auf eine Verbindung zwischen FOXP2 und dem Retinsäure-Signalweg hin, bei dem FOXP2 zu der zellulären Antwort auf Retinsäure beiträgt oder diese modifiziert (van Rhijn & Vernes, 2015).

2.4.6.3 FOXP2 Funktion in der neuronalen Entwicklung

Vernes et al. (2011) identifizierten mittels einer genomweiten *in vivo* Foxp2 ChIP-Chip Untersuchung 264 neuronale Zielgene im sich entwickelnden murinen Gehirn und beleuchteten ein Gen-Netzwerk, dass mit der neuronalen Entwicklung in Zusammenhang steht. Weitere funktionelle Experimente zeigten, dass sich *Foxp2* auf das Neuritenwachstum in primären Neuronen und neuronalen Zellmodellen auswirkt (Vernes et al., 2011). Ektopes *Foxp2* Expression in kortikalen Projektionsneuronen verzögert das Neuritenwachstum *in vitro* und vermindert ihre radiale Migration im embryonalen murinen Neokortex *in vivo*. Diese ektopes *Foxp2* Expression wird dabei von MicroRNA (miRNA) unterdrückt (Clovis et al., 2012). Tsui et al. (2013) zeigten, dass *FoxP2* bzw. *Foxp2* die Entstehung einiger intermediärer Progenitorzellen und Neuronen im embryonalen Säugetierkortex steuert. Eine übermäßige Genexpression führt beim Menschen, jedoch nicht bei Mäusen, zu einer gesteigerten Bildung von intermediären Progenitorzellen und Neuronen, während eine *Foxp2* Haploinsuffizienz die Neurogenese verhindert. Die Expression von *Foxp2*^{hum} bewirkt jedoch einen Funktionszugewinn des Foxp2 Proteins (Tsui et al., 2013). Diese Arbeiten weisen darauf hin, dass das FOXP2- Gen an der neuronalen Entwicklung und auch am Neuritenwachstum beteiligt ist.

2.4.7 Assoziationen von Varianten und Einzelnukleotidpolymorphismen des *FOXP2*- Gens mit...

2.4.7.1 PolyQ- Varianten

Wassink et al. (2002) entdeckten im Polyglutaminabschnitt Q₄₀ zweier Familien mit Autismus je eine Deletion von 18 bzw. 15 Nukleotiden, was sechs bzw. fünf Aminosäuren entspricht. Bei 160 Kontrollprobanden konnten keine derartigen Deletionen oder Expansionen festgestellt werden. Ferner war es unwahrscheinlich, dass *FOXP2* signifikant zur Suszeptibilität für Autismus beiträgt (Wassink et al., 2002). MacDermot et al. (2005) berichteten von einer Expansion des Q₄₀ Abschnitts auf Q₄₄ bei einer Patientin mit DVD, wobei auch hier keine dieser Veränderungen bei Screening Untersuchungen an Kontrollchromosomen festgestellt werden konnten. Bruce & Margolis (2002) untersuchten die Länge der Polyglutaminabschnitte bei 142 Individuen mit progressiven Bewegungsstörungen und entdeckten zwei Personen mit jeweils einem zusätzlichen Triplet in einem Allel, jedoch sonst keine weiteren Expansionen. Newbury et al. (2002) entdeckten in einer Familie mit SLI eine Verlängerung des Q₁₀ Abschnitts um zwei CAG Triplets, wobei diese nicht mit der Störung kosegregierte. Li et al. (2004) konnten bei vier autistischen Patienten und zwei Kontrollen jeweils eine CAA Triplettdelation im Q₄₀ Abschnitt feststellen. Laroche et al. (2008) berichteten von einer heterozygoten Deletion sowie Insertion von je drei Triplets im Polyglutaminabschnitt bei zwei autistischen Patienten. Zhao et al. (2010) entdeckten eine heterozygote Triplettdelation im Q₄₀ Abschnitt bei fünf chinesischen Patienten mit phonologischen Störungen, nicht jedoch bei Kontrollen. Han et al. (2013) untersuchten Patienten mit familiärem persistierendem Stottern und berichteten von einer Tripletinsertion im Polyglutaminabschnitt bei je einem Patienten und Kontrollprobanden. Die Polyglutaminabschnitte scheinen jedoch gegenüber Expansionen sehr stabil zu sein (Wassink et al., 2002; Bruce & Margolis, 2002; Zhao et al., 2010).

2.4.7.2 Assoziation zwischen *FOXP2* Polymorphismen und Schizophrenie

Sanjuan et al. (2005) verglichen die Allelfrequenzen von den *FOXP2* SNPs rs923875 und rs17137124 (Newbury et al., 2002) von 149 Schizophrenen mit akustischen Halluzinationen mit 137 gesunden Kontrollen. Weder bei der Genotypverteilung noch bei der Allelfrequenz konnten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Polymorphismen waren auch nicht mit den unterschiedlichen Schweregraden der akustischen Halluzinationen assoziiert (Sanjuan et al., 2005). In einer folgenden Arbeit wurde die Allelfrequenzen von zehn *FOXP2* SNPs zwischen 186 Personen, bei denen zuvor eine Schizophrenie/schizoaffektive Störung mit akustischen Halluzinationen diagnostiziert worden war, mit 160 gesunden Kontrollen verglichen (Sanjuan et al., 2006). Dabei wurden signifikant unterschiedliche Allelfrequenzen des SNP rs2396753 ($p=0,027$) zwischen den Gruppen festgestellt, während für die SNPs rs2396722 ($p=0,088$) und rs1358278 ($p=0,088$) ein Trend zu unterschiedlichen Allelfrequenzen zwischen den Gruppen beobachtet wurde. Die signifikant unterschiedlichen Genotypverteilungen der SNPs rs2396753 und rs1456031 zwischen den Gruppen zeigte nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur (Korrektur für multiples Testen) nur noch einen Trend. Signifikante Unterschiede bei der Haplotypenfrequenz zwischen den beiden Gruppen zeigten sich für den Haplotyp rs7803667T / rs10447760C / rs923875A / rs1358278A / rs2396753C / rs17137124T / rs1456031T ($\chi^2=4.064$, $df=1$, $p=0,043$). Wurden nur fünf SNPs berücksichtigt konnten für den potentiell protektiven Haplotyp rs7803667T / rs10447760C / rs923875A / rs1358278A / rs2396753A ($p=0,009$) sowie für den komplementären Risiko-Haplotyp rs7803667A / rs10447760T / rs923875C / rs1358278G / rs2396753C ($p=0,033$) signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Tolosa et al. (2010) untersuchten 27 *FOXP2* SNPs an 293 Schizophreniepatienten, 77 davon mit und 215 ohne akustischen Halluzinationen und an 340 gesunden Kontrollen. Zur Beurteilung der psychotischen Symptome, mit besonderem Augenmerk auf Sprachverarmung und der Intensität der akustischen Halluzinationen, wurde die *Manchester Scale* (Krawiecka et al., 1977) und die *Psychotic Symptom Rating Scale* (PSYRATS) (Haddock et al., 1999) verwendet (Sanjuan et al., 2006). Obwohl sich beim Vergleich von allen Patienten und Patienten mit akustischen Halluzinationen mit den Kontrollen sowie bei Vergleichen von Patienten mit und ohne akustischen Halluzinationen initial signifikante Assoziationen zeigten, verschwanden

diese nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur. Lediglich zwischen dem SNP rs2253478 und der Sprachverarmung konnte eine signifikante Assoziation (p korrigiert=0,038) nachgewiesen werden. Signifikante Unterschiede bei der Haplotypenfrequenz zeigten sich für den potentiell, bezüglich akustischer Halluzinationen, protektiven Haplotyp rs7803667T / rs10447760C / rs923875A / rs1358278A / rs2396753A (Tolosa et al., 2010).

Spaniel et al. (2011) untersuchten 40 Patienten mit der Diagnose einer schizophrenen Psychose nach DSM-IV und 36 gesunde Kontrollprobanden. In der Schizophreniegruppe entdeckten sie verglichen mit der Kontrollgruppe reduzierte Konzentrationen grauer Gehirnschubstanz, hauptsächlich innerhalb des bilateralen präfrontalen und temporalen Kortex, mit einem lokalen Maximum im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, sowie in der bilateralen Insula, der Amygdala, dem anterioren Gyrus cinguli, bilateral im prämotorischen Areal, im rechten somatomotorischen Kortex und bilateral im superolateralen temporalen Kortex. Dabei zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem SNP rs2396753 und der Reduktion der grauen Gehirnschubstanz. Patienten mit dem Genotyp AC hatten eine signifikante Reduktion der grauen Substanz verglichen mit Kontrollen des Genotyps AA, CC und AC sowie Patienten des Genotyps AA. Da nur ein Patient mit dem Genotyp CC bei der Untersuchung vertreten war, wurde dieser von weiteren Analysen ausgeschlossen. Die Unterschiede in der grauen Substanz zwischen Patienten mit dem Genotyp AA und den Kontrollen waren nicht signifikant.

McCarthy-Jones et al. (2014) untersuchten, ob Interaktionen zwischen *FOXP2* SNPs und Umweltfaktoren (elterlicher emotionaler Missbrauch während der Kindheit) die Wahrscheinlichkeit von akustischen Halluzinationen bei Schizophrenie prognostizieren kann. Dazu wurden die SNPs rs1456031, rs2396753 und rs2253478 bei schizophrenen Patienten mit ($n=211$) und ohne ($n=122$) akustischen Halluzinationen typisiert. Es zeigte sich eine Interaktion zwischen rs1456031 und emotionalem Missbrauch. Der CC Genotyp hatte eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit von akustischen Halluzinationen bei bestehendem Missbrauch. Bei fehlendem Missbrauch zeigte jedoch der Genotyp TT eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit von akustischen Halluzinationen. Ein ähnliches Muster einer veränderten Suszeptibilität durch Umwelteinflüsse wurde für unterschiedliche Genotypen des MAOA- Gens beschrieben (Caspi et al., 2002; Belsky et al., 2009).

Des Weiteren wurden von verschiedenen Autoren auch Assoziationen zwischen *FOXP2* SNPs und strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen sowie den diversen psychiatrischen Störungen näher beleuchtet.

2.4.7.3 Assoziation zwischen *FOXP2* Polymorphismen und diversen Phänotypen

Newbury et al. (2002) konnten bei Untersuchungen von 169 Familien mit Fällen von Autismus und 43 Familien mit SLI keine Assoziation zwischen den SNPs rs17137124 sowie rs923875 und diesen beiden Störungen nachweisen. Autismus ist durch eine gestörte Sprachentwicklung charakterisiert und etwa 70% der Betroffenen weisen eine Intelligenzminderung auf (Deister et al., 2013). In einer späteren Arbeit konnte eine signifikante Assoziation ($p=0,049$) zwischen dem C Allel des SNP rs1456031 und autistischen Störungen bei Han-Chinesen nachgewiesen werden. Die Haplotypenanalyse zeigte eine signifikante Assoziation ($p=0,024$) zwischen dem Haplotyp rs1852469A / rs2396753C / rs1456031C und der autistischen Störung (Gong et al., 2004).

Park et al. (2013) untersuchten Interaktionen zwischen dem *FOXP2*- TCGC (rs12531289-rs1350135-rs10230087-rs2061183) Diplotyp und dem *MAOA*-TCG (rs6323-rs1801291-rs3027407) Haplotyp bei autistischen Patienten und entdeckten signifikante Assoziationen mit Autismus bei Männern. Wurde die Untersuchung der Interaktion beiseite gelassen, zeigten weder *MAOA* noch *FOXP2* Assoziationen mit Autismus oder verbaler Kommunikation. Dies deutet darauf hin, dass Sprech- und Sprachfähigkeit durch die Interaktion dieser beiden Gene beeinflusst wird, nicht aber ausschließlich durch eines der beiden Gene (Park et al., 2013).

Peter et al. (2011) untersuchten in 188 Familientrios mit Dyslexie der Kinder Assoziationen zwischen *FOXP2* SNPs und Bestandteilen des Phänotyps Dyslexie sowie sequentiell motorischen Fähigkeiten. Die Teilnehmer waren größtenteils kaukasischer Abstammung (Raskind et al., 2000). Bei der statistischen Auswertung kamen Quantitative Transmission Disequilibrium Testing (QTDT) und Linear Association Modeling (LAM) zum Einsatz. Die Leistungen bei Nicht-Wortwiederholung (NWR) war signifikant mit rs7758412 ($p=0,0174$; QTDT) assoziiert. LAM zeigte eine signifikante Assoziation ($p=0,0067$) zwischen NWR und rs936146 für die Probandengruppe (Kinder). Bei NWR handelt es sich um einen aus

40 erfundenen Wörtern bestehenden Test des verbalen/phonologischen Kurzzeitgedächtnisses. Die Teilnehmer an diesem Test wurden aufgefordert ihnen vorgesprochene erfundene Wörter möglichst exakt nachzusprechen. Eine Messgröße des Lesens, Real Word Reading Efficiency (RWRE), war signifikant ($p=0,042$; QTDT) mit rs7782412 assoziiert. LAM bestätigte diese Assoziation für die gesamte Stichprobe ($p=0,0086$) sowie für die Probandengruppe ($p=0,0012$). In der Elterngruppe war rs923875 signifikant mit RWRE assoziiert ($p=0,0046$). Bei RWRE handelt es sich um einen Test der die Fähigkeit zu Lesen beurteilt. Die Probanden wurden aufgefordert so viele wie möglich real existierende Wörter innerhalb 45s laut vorzulesen. Auch in beiden nachfolgend aufgeführten Untersuchungen der sequentiellen Bewegungen waren einige Testergebnisse mit *FOXP2* SNPs assoziiert. LAM zeigte eine signifikante Assoziation zwischen rs12533005 ($p=0,0061$) sowie rs10230558 ($p=0,0498$) und dem Test Rapid Alternating Place of Articulation (RAPA) in der Elterngruppe. Bei diesem Test wurde der Proband aufgefordert "pataka" zehnmal zu wiederholen um den schnell wechselnden Ort der Artikulation der drei Stoppkonsonanten (bilabial, alveolär, velar) zu beurteilen. Der SNP rs778412 war signifikant ($p=0,0456$) mit dem Test Finger Succession in the Dominant Hand (FS-D) assoziiert. In der Elterngruppe zeigte LAM des Weiteren eine signifikante Assoziation zwischen den SNPs rs923875 ($p=0,0035$), rs12533005 ($p=0,0223$) sowie rs936146 ($p=0,0253$) und FS-D. SNP rs923875 war in der Gesamtstichprobe signifikant mit FS-D assoziiert ($p=0,0211$, LAM). Im Test FS-D wurden die Testteilnehmer aufgefordert möglichst schnell in fünf Durchgängen mit dem Daumen die übrigen Finger der dominanten Hand der Reihe nach zu berühren.

Wilcke et al. (2012) untersuchten Assoziationen zwischen 61 Patienten mit Dyslexie und 184 gesunden Kontrollprobanden und den *FOXP2* SNPs rs12533005 und rs10228350 (Intron 1), rs10268637 und rs4727799 (Intron 2), rs17137124 (Intron 3), rs7782412 und rs12670585 (Intron 9), rs936146 (Intron 11) und rs10953766 (Intron 17). Der SNP rs12533005 zeigte eine signifikante Assoziation mit Dyslexie (Genotyp GG, $p=0,016$). Des Weiteren wurde mittels fMRI der Einfluss der rs12533005-G Risikovariante auf die Gehirnaktivität untersucht. Dabei zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor "genetisches Risiko" in der temporo-parietal Region sowie ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Faktoren "Erkrankung" und "genetisches Risiko" bei der Aktivierung inferiorer frontaler Gehirnregionen. Bei Trägern der Risikovariante rs12533005-G entstehen voraussichtlich drei

Transkriptionsfaktor- Bindungsstellen (ATBF1, LEF1 und MEL1), nicht jedoch bei rs12533005-C (Wilke et al., 2012).

Zhao et al. (2010) berichteten von Assoziationen zwischen SNPs des *FOXP2*- Gens und phonologischen Störungen (Speech Sound Disorder) bei Han Chinesen. Dazu wurden bei 150 Patienten und 140 Kontrollen die fünf *FOXP2* Polymorphismen rs923875, rs2396722, rs1852469, rs17137124 und rs1456031 typisiert. Für rs1852469 ergaben sich auch nach der Bonferroni-Korrektur zwischen Patienten und Kontrollen signifikante Unterschiede in der Genotypverteilung ($p=0,005$) und bei der Allelfrequenz ($p=0,0126$), wobei das T Allel bei den Patienten signifikant häufiger vorkam. Zudem konnte ein Risikohaplotyp rs2396722T / rs1852469T, der signifikant mit den phonologischen Störungen assoziiert war, identifiziert werden (Zhao et al., 2010).

Padovani et al. (2010) untersuchten eine mögliche Assoziation zwischen einer Frontotemporallappen Degeneration (FTLD) und Polymorphismen des *FOXP2*- Gens. Dazu wurden die SNPs rs2396753, rs1456031, rs17137124 und rs1852469 von 210 Patienten mit FTLD und 200 gesunden Kontrollen genotypisiert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Genotypverteilung und Allelfrequenz zwischen den Patienten mit FTLD und den Kontrollen entdeckt. Es bestanden jedoch signifikante Assoziationen zwischen den rs1456031 TT und rs17137124 TT Genotypen und schlechteren Leistungen in dem Test der verbalen Flüssigkeit, wobei ein additiver Effekt beobachtet wurde. FTLD Patienten mit den Risiko-Polymorphismen zeigten eine größere Minderperfusion in frontalen Regionen, wie dem linken inferioren frontal Gyrus und im Putamen.

Pinel et al. (2012) genotypisierten und untersuchten 94 gesunde Probanden mittels fMRI, während sie Leseaufgaben bearbeiteten, um Assoziationen zwischen Polymorphismen des *FOXP2*- Gens und interindividuellen Variabilitäten in der Gehirnaktivierung und funktionelle Asymmetrie im Frontal- und Temporallappen zu ermitteln. Der rs6980093 Polymorphismus war signifikant mit unterschiedlicher Aktivierung im linken inferioren frontalen Gyrus assoziiert, wobei ein höheres Maß an bilateraler Aktivierung mit dem A Allel während des Lesens ($p=0,000012$) und des Zuhörens ($p=0,040$) assoziiert war. Die Assoziation des SNPs rs7784315 mit linkslateraler präzentraler Aktivierung war nur während des Lesens ($p= 0,000024$) signifikant. Dabei zeigte der Genotyp TC ein größeres Maß an Aktivierung, verglichen mit dem Genotyp TT.

Ocklenburg et al. (2013) untersuchten den Zusammenhang zwischen *FOXP2* SNPs und funktioneller hemisphärischer Asymmetrie bei der Sprachwahrnehmung. Dazu verwendeten sie bei 456 gesunden Erwachsenen einen dichotischen Hörtest und eine visuelle Halbfeldstimulation. Träger von mindestens einem C Allel des rs12533005 Polymorphismus zeigten eine signifikant ($p=0,003$) ausgeprägtere Dominanz der linken Hemisphäre / des rechten Gehörs als homozygote G Allelträger. Auch Träger von mindestens einem C Allel des rs2396753 zeigten eine signifikant ($p=0,007$) ausgeprägtere Dominanz der linken Hemisphäre / des rechten Gehörs als homozygote Träger des A Allels.

Hoogman et al. (2014) untersuchten an mehr als 1300 gesunden Personen Assoziationen zwischen den SNPs rs2253478, rs12533005, rs2396753, rs6980093, rs7784315, rs17137124, rs10230558, rs7782412 sowie rs1456031 und der menschlichen Gehirnstruktur des gesamten Gehirns. Dazu verwendeten sie die Voxel-basierte Morphometrie (VBM). Es zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zwischen den SNPs und der Variabilität in der humanen Neuroanatomie in der Allgemeinbevölkerung (Hoogman et al., 2014).

In den verschiedenen Arbeiten konnten zahlreiche Assoziationen zwischen den unterschiedlichen Phänotypen und einigen SNPs des *FOXP2*- Gens nachgewiesen werden, wobei unter anderem die *FOXP2* Polymorphismen rs1852469, rs2396753 und rs1456031 untersucht wurden.

2.5 Fragestellung

Zahlreiche Studien belegen, dass Gedächtnisleistungen größtenteils von genetischen Faktoren beeinflusst werden (McClearn et al., 1997; Deary, 1998; Maguire et al., 2000; Ando et al., 2001; Plomin & Kosslyn, 2001; Thompson et al., 2001; Swan et Carmelli, 2002; Deary et al., 2006). Diverse Studien belegen, dass schizophrene Patienten häufig an Gedächtnisdefiziten leiden (Kenny & Meltzer, 1991; Saykin et al., 1991; Clare et al., 1993; Goldberg et al., 1993; Randolph et al., 1993; Goldman-Rakic, 1994; Brekke et al., 1997; Aleman et al., 1999; Keefe, 2000; Kuperberg & Heckers, 2000; Ruiz et al., 2007). Der spezifische Einfluss der genetischen Komponente auf das Gedächtnis bedarf noch weiterer Forschung. Assoziationsstudien sind ein geeignetes Verfahren um den Zusammenhang von

genetischen Varianten und Gedächtnisleistungen zu beleuchten (Hennig & Netter, 2005). Das *FOXP2*- Gen wurde hauptsächlich mit Sprech- und Sprachstörungen in Form von der Developmental Verbal Dyspraxia in Verbindung gebracht. Polymorphismen dieses Gens zeigten Assoziationen zur Schizophrenie (Tolosa et al., 2010; Spaniel et al. 2011) und einer Reihe weiterer Störungen (Newbury et al., 2002; Gong et al., 2004; Zhao et al., 2010; Peter et al. 2011; Wilcke et al., 2012; Ocklenburg et al., 2013).

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Assoziationen zwischen den 20 Polymorphismen rs1005958, rs10228494, rs10262103, rs10266297, rs10269986, rs10486026, rs1058335, rs10953766, rs1229760, rs12705966, rs1456029, rs1456031, rs17372022, rs1852469, rs2061183, rs2106900, rs2396753, rs4236599, rs6969376 und rs7795397 des *FOXP2*- Gens und den Leistungen eines Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests an einer Stichprobe aus 526 gesunden Studienteilnehmern und 358 schizophrenen Patienten zu erfassen. Die Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen wurden mittels Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) erhoben (Härting et al., 2000). Als Genotypisierungsmethode kam das iPLEX-Verfahren zur Verwendung (Sequenom, 2005).

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Voraussetzungen der Studiendurchführung

Die Studie fand an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München statt und ist Bestandteil einer größer angelegten Assoziationsstudie. Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig und wurde durch eine vom Teilnehmer unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung dokumentiert. Sämtliche Studienteilnehmer wurden vorab über die Zielsetzung der Untersuchung und über die Anonymisierung der personenbezogenen Daten und der entnommenen Blutproben in Kenntnis gesetzt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

3.1.2 Gesunde Kontrollprobanden

Die den beiden Geschlechtern angehörenden gesunden Kontrollprobanden wurden nach dem Zufallsprinzip aus der Stadt München ausgewählt. Deren Namen und Anschriften wurden vom Münchner Einwohnermeldeamt bereitgestellt. Es wurden nur untereinander nicht verwandte Probanden deutscher Abstammung über mindestens zwei Generationen (alle vier Großeltern mussten deutschstämmig sein) eingeschlossen. Die Selektion der Probanden wurde mittels eines mehrstufigen Auswahlverfahrens durchgeführt, um psychiatrische, neurologische und relevante somatische Erkrankungen der Probanden und ihrer verwandten Angehörigen auszuschließen. Dazu erfolgte als erstes ein standardisiertes Telefonscreening. Als nächstes wurden mittels eines Anamnesebogens weitere relevante Daten der Probanden sowie deren verwandten Familienangehörigen erhoben. Darauf wurden die Probanden zu einer neurologischen Untersuchung sowie einem Interview in die Klinik eingeladen. Bei über 60-jährigen Probanden wurde ein Mini-Mental-Status-Test (MMST) durchgeführt, um kognitive Defizite aufzudecken. Mittels der deutschen

Version des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) gemäß der Klassifikation des Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders (DSM-IV) wurden Achse I und II Störungen eruiert. Um psychiatrische Leiden bei den Blutsverwandten der Teilnehmer auszuschließen, wurde das Family History Assessment Module (FHAM) verwendet. Abschließend wurden bei den Probanden ein Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R) sowie das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) durchgeführt. Schließlich bekamen die Studienteilnehmer noch einen Fragebogen mit studienrelevanten Fragen ausgehändigt, der zu Hause auszufüllen und postalisch zurückzusenden war.

Auf diese Weise konnten 526 gesunde Probanden rekrutiert werden. 49,4% (n=260) waren männlich und 50,6% (n=266) weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 50,6 Jahren (SD=13,71), wobei sich die Altersspanne von 22 bis 74 Jahre erstreckte. Es erfolgte eine weitere Unterteilung der Testpersonen nach dem Schulabschluss. Dabei hatten 19,6% (n=103) einen Hauptschulabschluss, 36,9% (n=194) schlossen mit der mittleren Reife ab und 43,5% (n=229) der Probanden hatten Abitur (Tabelle1).

Tabelle 1: Zusammensetzung der gesunden Kontrollprobanden

Alter		Geschlecht				Schulabschluss						Gesamt (n)
MW	SD	männlich		weiblich		Hauptschule		Realschule		Gymnasium		526
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
50,6	13,71	260	49,4	266	50,6	103	19,6	194	36,9	229	43,5	

3.1.3 Schizophrene Patienten

Untersucht wurden männliche und weibliche Patienten mit Schizophrenie kaukasischer Abstammung, die gemäß der DSM-IV Kriterien an unterschiedlichen Typen der Schizophrenie erkrankt waren. Die Patienten wurden kontinuierlich in der Psychiatrischen Klinik der LMU rekrutiert. Auch ehemals hospitalisierte Patienten wurden telefonisch kontaktiert und zur Studienteilnahme in die Klinik einbestellt. Zunächst wurde eine orientierende Anamneseerhebung durchgeführt. Als nächstes wurden diverse psychische Störungen mittels SKID-I eruiert und somit die Diagnose

Schizophrenie geprüft. Die Symptome wurden mithilfe eines klinischen Interviews mittels der Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) untersucht und bewertet. Um die Familienanamnese zu komplettieren wurde das Family History Assessment Module (FHAM) verwendet.

Durch dieses Auswahlverfahren konnten 358 schizophrene Patienten in die Studie eingeschlossen werden. 59,5% (n=213) waren männlich und 40,5% (n=145) weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 38,5 Jahren (SD=10,94), wobei sich die Altersspanne von 18 bis 70 Jahre erstreckte. Es erfolgte eine weitere Unterteilung der Patienten nach dem Schulabschluss. Dabei hatten 35,2% (n=126) einen Hauptschulabschluss, 27,1% (n=97) schlossen mit der mittleren Reife ab und 43,5% (n=229) der Patienten hatten Abitur (Tabelle 2).

Tabelle 2: Zusammensetzung der schizophrenen Patienten

Alter		Geschlecht				Schulabschluss						Gesamt (n)
MW	SD	männlich		weiblich		Hauptschule		Realschule		Gymnasium		358
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
38,5	10,94	213	59,5	145	40,5	126	35,2	97	27,1	135	37,7	

3.2 Auswahlverfahren gesunder Kontrollprobanden

3.2.1 Telefonscreening

Die angeschriebenen Probanden, die schriftlich ihr prinzipielles Interesse an der Teilnahme geäußert hatten und ihre Telefonnummer in einer bereits frankierten Rückantwort zurücksendeten, wurden telefonisch kontaktiert. Während dieses Telefonats wurden den Interessenten Informationen über den Inhalt, den Ablauf und die Zielsetzung der Studie gegeben. Durch strukturiertes Abfragen eines Fragekatalogs wurden zunächst einige Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme geprüft, wobei im Wesentlichen psychiatrische und hirnerkrankungen des Interessenten und dessen blutsverwandten Angehörigen abgefragt wurden. Dabei wurden die möglichen Probanden nach Medikamenteneinnahme, Medikamentenabusus sowie Alkohol- und Drogenkonsum gefragt. Außerdem wurden

affektive Episoden, Angststörungen, Essstörungen und Suizidversuche abgeklärt. Schließlich sollte noch Auskunft über psychiatrische und neurologische Konsultationen bzw. stationäre Aufenthalte gegeben werden

3.2.2 Anamnesebogen

Zeigten sich bei dem Telefonscreening keine zu den Ausschlusskriterien gehörenden Befunde, wurde den möglichen Probanden ein Anamnesebogen zugeschickt. Dabei handelte es sich um eine ausführliche, schriftliche, somatische und psychiatrische Anamnese, die vom Probanden auszufüllen war und den Probanden selbst sowie dessen Familienangehörige betraf. Es wurden noch einmal die Abstammung, allgemeine Vorerkrankungen sowie studienrelevante Erkrankungen wie affektive Erkrankungen, Abhängigkeiten und psychische Auffälligkeiten abgefragt. Auch Suizidversuche oder Suizide sollten aufgelistet werden. Zusätzlich wurde auf den Geburtsort, Alter, Körpergröße und Körpergewicht sowie die Händigkeit und den erlangten Schulabschluss eingegangen. Ergaben sich aus dem zurückgesendeten und vollständig ausgefüllten Fragebogen keine zum Studienausschluss führenden Begebenheiten wurden die Probanden zur Durchführung weiterer umfangreicher Untersuchungen in die Klinik eingeladen.

3.2.3 Körperliche Untersuchung

Um studienrelevante Vorerkrankungen auszuschließen, wurde bei den einbestellten Probanden eine standardisierte klinisch- neurologische Untersuchung durchgeführt. Vorab wurde eine neurologische Anamnese erhoben, wobei gezielt auf charakteristische Symptome eingegangen wurde. Bei der darauffolgenden neurologischen Untersuchung wurde mittels gebräuchlicher Untersuchungsmethoden der Neurostatus erhoben.

3.2.4 Mini- Mental- Status- Test (MMST)

Um kognitive Defizite aufzudecken wurde bei Probanden über 60 Jahre der MMST (Folstein et al., 1975) eingesetzt. Dabei handelt es sich um einen weltweit weit verbreiteten Kurztest, der zum Screening, zur Dokumentation, zur Schweregradbestimmung und Verlaufsmessung von dementiellen Erkrankungen eingesetzt wird. Der Test beinhaltet einige einfache, alltagspraktische Aufgaben bzw. Fragen zu Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis, Kopfrechnen und Abzeichnen (Möller et al., 2011). Für jede richtig beantwortete Frage bzw. korrekt durchgeführte Aufgabe wird ein Punkt vergeben. Aus den 30 Aufgaben bzw. Fragen können maximal 30 Punkte erzielt werden. Nur Probanden, die in diesem Test mindestens 27 Punkte erzielten, wurden in die Studie eingeschlossen.

3.2.5 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II)

Um eventuell vorhandene psychiatrische Erkrankungen eines Probanden aufzudecken, wurde zur Exploration gemäß der DSM-IV Klassifikation die deutsche Version des SKID (Wittchen et al., 1997) verwendet. Das SKID-I dient als semistrukturiertes Interview der Diagnosestellung von psychischen Syndromen und Störungen, die im DSM-IV auf Achse I zu finden sind. Dabei können folgende DSM-IV Diagnosen ermittelt werden: Affektive und psychotische Störungen, Differentialdiagnosen affektiver und psychotischer Störungen, Substanzmissbrauch bzw. Substanzabhängigkeit, Angststörungen, somatoforme Störungen, Ess-, Anpassungs- und andere Störungen (Wittchen et al., 1997).

Das SKID-II dient der Erfassung der zehn auf Achse II des DSM-IV sowie der zwei im Anhang des DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen. Es wird in folgende Persönlichkeitsstörungen unterschieden: selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzistische, borderline und antisoziale Persönlichkeitsstörung (Wittchen et al., 1997).

Des Weiteren werden psychosoziale Störungen (Achse IV des DSM-IV) ermittelt und das allgemeine Funktionsniveau (Achse V des DSM-IV) beurteilt. Bei diesen zwei Teilbereichen werden gegenwärtige sowie auch ehemalige Beeinträchtigungen berücksichtigt.

Ein Studienausschluss des Teilnehmers erfolgte bei Vorliegen von körperlichem Leiden oder psychischen Beeinträchtigungen (Achse I) und Persönlichkeitsstörungen (Achse II).

3.2.6 Family History Assessment Module (FHAM)

Mit Hilfe des FHAM (Rice et al., 1995) wurden psychiatrische Erkrankungen in der Familiengeschichte der Verwandten des Probanden aufgedeckt. Miteinbezogen wurden Blutsverwandte ersten bis dritten Grades. Dabei bestimmt sich der Grad der Verwandtschaft nach der Zahl der sie vermittelnden Geburten (§ 1589 BGB (1) Satz 3). Die Probanden wurden zu Medikamenten-, Alkohol- und Drogenmissbrauch, affektiven sowie psychotischen Erkrankungen, antisozialen und neurotischen Störungen, ambulanten bzw. stationären psychiatrischen Behandlungen sowie zu Suizidversuchen bzw. Suiziden unter den Verwandten befragt. Eine positive psychiatrische Familienanamnese führte zum Studienausschluss.

3.2.7 Hamburg – Wechsler – Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R)

Der Hamburg – Wechsler – Intelligenztest ist in einen Verbalteil und einen Handlungsteil unterteilt und besteht aus elf Subtests. Durch die in den Tests erreichten Rohpunkte wird je nach Alter des Teilnehmers mittels altersabhängiger Umrechnungstabellen der Intelligenzquotient (IQ) bestimmt. Der HAWIE-R lässt Rückschlüsse auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu (Tewes, 1994). Ausschließlich Studienteilnehmer, die im HAWIE-R einen IQ von mehr als 80 erzielten, wurden in die Studie eingeschlossen.

3.2.8 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)

Das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) dient der Erfassung von einschneidenden Lebensereignissen. Mittels LEBI wurden die Belastungen der Probanden durch kritische Ereignisse sowie deren Bewältigung beurteilt (Richter & Guthke, 1996). Zeigte sich eine auffällige Persönlichkeitsstruktur, wurde unter Berücksichtigung der anderen Testergebnisse der Aus- / Einschluss mit der Studienleitung geklärt und individuell entschieden.

3.3. Auswahlverfahren von Patienten mit Schizophrenie

3.3.1 Standardisierte Anamneseerhebung

Um ein Bild von der Krankheitsvorgeschichte der Patienten zu erhalten, wurde einführend eine standardisierte Anamnese erhoben. So konnten auch erste Hinweise auf mögliche Abhängigkeitserkrankungen gewonnen werden. Schizophrene Patienten, bei denen die Ursache der Erkrankung auf einen Substanzmissbrauch zurückzuführen war, wurden nicht zur Studienteilnahme zugelassen.

3.3.2 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID I)

Bei den Patienten wurde das SKID I (siehe Kapite 3.2.5) verwendet, um die Diagnose der Schizophrenie zu bestätigen. Die Unterteilung der Schizophrenie in ihre Subtypen wurde dokumentiert, stellte jedoch kein Aus- oder Einschlusskriterium dar. Zusätzlich wurde der aktuelle sowie der im Verlauf jemals aufgetretene höchste Schweregrad der Schizophrenie beurteilt. Auch mögliche Komorbiditäten der Patienten wie zum Beispiel Alkohol- und Drogenmissbrauch oder diverse weitere psychiatrische Störungen wurden ermittelt.

3.3.3 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)

An Hand des DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000) wurde bei den Patienten die Diagnose Schizophrenie überprüft. Als diagnostische Kriterien der Schizophrenie werden die folgenden charakteristische Symptome aufgeführt: Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten und negative Symptome wie flacher Affekt, Alogie oder Willensschwäche (Sass, 2003). Zur Diagnosestellung müssen mindestens zwei der fünf charakteristischen Symptome für einen erheblichen Teil während eines Monats bestehen, bei erfolgreicher Behandlung auch weniger. Ist der Wahn bizarr oder bestehen die Halluzinationen aus einer kommentierenden oder aus mehreren miteinander kommunizierenden Stimmen, genügt als Kriterium ein charakteristisches Symptom. Des Weiteren muss es zu sozialer oder beruflicher Dysfunktion kommen, wobei die Funktionsbereiche deutlich unter dem Ausgangsniveau liegen müssen. Für die Diagnose Schizophrenie wird als Dauer des Störungsbildes (z.B. auch prodromale oder residuale Symptome) eine Zeitspanne von mindestens sechs Monaten angegeben, bei erfolgreicher Behandlung auch weniger, währenddessen für mindestens einen Monat die oben aufgeführten Symptome auftreten müssen (Sass, 2003). Zusätzlich sind schizoaffective Störungen oder affektive Störungen mit psychotischen Symptomen auszuschließen. Auch die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder ein medizinischer Krankheitsfaktor darf nicht ursächlich für das Störungsbild sein. Im DSM-IV wird die Schizophrenie in fünf Subtypen unterteilt: Paranoid, desorganisierter, kataton, undifferenzierter und residualer Typus. Ausschließlich Patienten, die auch nach den DSM-IV Kriterien an einer Schizophrenie litten, wurden in die Studie eingeschlossen.

3.3.4 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Bei der PANSS (Kay et al., 1987) handelt es sich um ein 30 bis 60 minütiges semistrukturiertes Interview, bei dem 30 psychiatrische Symptome bewertet werden. Die Symptome sind drei Skalen zugeordnet. Die Positivskala beinhaltet die sieben Symptome: Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen / Verfolgungsideen und Feindseligkeit (Kay et al., 1987).

Zur Negativskala gehören folgende sieben Symptome: Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, passiver/apathischer sozialer Rückzug, Schwierigkeiten im abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit des Gesprächsflusses, stereotype Gedanken (Kay et al., 1987). Die Skala der generellen Psychopathologie enthält 16 Symptome: Sorge um die körperliche Gesundheit, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen und unnatürliche Körperhaltung, Depression, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, mangelnde Impulskontrolle, Selbstversunkenheit und aktives soziales Vermeidungsverhalten (Kay et al., 1987; Mass et al., 2000). Bei der PANSS Beurteilung werden nur die Symptome der letzten sieben Tage mit einbezogen. Auch Informationen des Pflegepersonals oder der Familienmitglieder werden dabei berücksichtigt und stellen eine wesentliche Informationsquelle zur Beurteilung sozialer Beeinträchtigung wie Impulskontrolle, Feindseligkeit, passiver Rückzug und aktives soziales Vermeidungsverhalten dar. Während des Interviews besteht die Möglichkeit affektive, psychomotorische und kognitive Funktionen sowie Wahrnehmungs-, Aufnahme- und Interaktionsfähigkeiten des Patienten direkt zu beobachten. Das Interview selbst wird in vier Phasen unterteilt (Kay et al., 1987).

3.3.5 Family History Assessment Module (FHAM)

Mittels des Family History Assessment Module (Rice et al., 1995) wurden auch bei den schizophrenen Patienten psychiatrische Erkrankungen bei den Verwandten eruiert.

3.4 Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)

Mittels des Gedächtnistests Wechsler Memory Scale Revised wurden die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden getestet. Bei der vorliegenden Arbeit wurde die deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (Härting et

al., 2000) verwendet. Die WSM-R erfasst neben dem verbalen und nichtverbalen Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis auch noch Aufmerksamkeitsfunktionen. Die Durchführungszeit beträgt abhängig von der Kooperationsfähigkeit des Probanden etwa 45 bis 60 Minuten, wobei die WMS-R nur als Einzeluntersuchung in einer Sitzung ohne andere intermittierende Tätigkeiten oder Testungen erfolgen kann. Der revidierte Wechsler Gedächtnistest besteht aus 13 Untertests aus denen sich fünf Gesamt-Indizes (Leistungsaspekte) errechnen lassen (Tabelle: 3): Verbales und Visuelles Gedächtnis, die zusammen das Allgemeine Gedächtnis darstellen, Aufmerksamkeit / Konzentration und Verzögerte Wiedergabe. Das Verbale Gedächtnis setzt sich aus den Untertests Logisches Gedächtnis I und Verbale Paarerkennung zusammen. Das Visuelle Gedächtnis beinhaltet die Untertests Figurales Gedächtnis, Visuelle Paarerkennung und Visuelle Wiedergabe. Der Leistungsaspekt Aufmerksamkeit und Konzentration umfasst die Subtests Mentale Kontrolle, Zahlenspanne sowie Blockspanne. Die verzögerte Wiedergabe besteht aus den Untertests Logisches Gedächtnis II, Visuelle Wiedergabe II, Visuelle Paarerkennung II und Verbale Paarerkennung II (Härting et al., 2000).

3.4.1 Untertests des WSM-R

Die Untertests sollen in der Reihenfolge, in der sie im Handbuch beschrieben sind, durchgeführt werden, wobei diese auch der nachfolgenden Reihenfolge entspricht.

3.4.1.1 Information und Orientierung

Der Subtest beinhaltet 16 Fragen zur persönlichen, zeitlichen und örtlichen Orientierung sowie zu allgemeinen Information. Die Auswertung dieses Untertests fungiert zur Einschätzung der Durchführbarkeit der WMS-R sowie zur Interpretierbarkeit einzelner Ergebnisse und nicht zur Beurteilung der Gedächtnisleistungen des Probanden. Es können maximal 14 Punkte erreicht werden. Die letzten beiden Fragen werden nicht bewertet. Bei diesen Fragen geht es zum einen um die Händigkeit des Probanden sowie zum anderen um eventuell bestehende Schwierigkeiten beim Hören und Sehen bzw. Farbenblindheit. Diese

Frage dient dazu, sicherzustellen, dass der Proband bei der Bearbeitung der folgenden Aufgaben nicht eingeschränkt ist, da ansonsten der Proband von der Studie ausgeschlossen wurde (Härting et al., 2000).

Tabelle 3: Subtests und Leistungsaspekte der WMS-R (Härting et al., 2000)

Untertest	Gesamt-Indizes (Leistungsbereiche)	
Information und Orientierung	Gedächtnisdefizite	
Logisches Gedächtnis I	Verbales Gedächtnis	Allgemeines Gedächtnis
Verbale Paarerkennung I		
Figurales Gedächtnis	Visuelles Gedächtnis	
Visuelle Paarerkennung I		
Visuelle Wiedergabe I		
Mentale Kontrolle	Aufmerksamkeit und Konzentration	
Zahlenspanne		
Blockspanne		
Logisches Gedächtnis II	Verzögerte Wiedergabe	
Visuelle Paarerkennung II		
Verbale Paarerkennung II		
Visuelle Wiedergabe II		

3.4.1.2 Mentale Kontrolle

Bei diesem Untertest besteht die Aufgabe des Probanden darin, überlernte Reihen von Zahlen bzw. Buchstaben innerhalb einer begrenzten Zeit aufzusagen. Als Erstes soll der Proband so schnell wie möglich ab einer vorgegebenen Zahl rückwärtszählen. Als Nächstes wird er gebeten so schnell wie möglich bestimmte Buchstaben in einer vorgegebenen Reihenfolge aufzusagen. Bei diesen beiden Aufgaben besteht ein Zeitlimit von 30 Sekunden. Zum Schluss soll der Proband innerhalb eines Zeitlimits von 45 Sekunden in dreier Schritten von einer vorgegebenen Zahl rückwärtszählen. Wenn innerhalb der Zeitgrenze kein Fehler gemacht wird, werden pro Aufgabe zwei Punkte vergeben. Es können maximal sechs Punkte erreicht werden (Härting et al., 2000).

3.4.1.3 Figurales Gedächtnis

Bei diesem Untertest hat der Proband die Aufgabe zuvor dargebotene Muster aus einer Anzahl von Mustern wiederzuerkennen. Der Test besteht aus insgesamt vier Aufgaben. Bei der ersten Aufgabe wird dem Proband für fünf Sekunden ein Muster ein gezeigt, welches er im Anschluss daran innerhalb eines Zeitlimits von fünf Sekunden aus einer Auswahl von drei Mustern wiedererkennen muss. Bei der nächsten Aufgabe werden dem Probanden für 15 Sekunden gleichzeitig drei verschiedene Muster präsentiert. Anschließend sollen diese Muster innerhalb von 30 Sekunden aus neun Mustern wiedererkannt werden. Aufgabe drei und vier verfahren analog zu Aufgabe zwei. Für jede richtige Antwort wird ein Punkt vergeben. Die Reihenfolge der Antworten spielt bei der Bewertung keine Rolle. Es können maximal zehn Punkte erzielt werden (Härting et al., 2000).

3.4.1.4 Logisches Gedächtnis I (Textreproduktion I)

Bei diesem Untertest werden dem Teilnehmer zwei in etwa gleich lange Geschichten vorgelesen. Der Proband wird gebeten sich die Geschichten zu merken und im direkten Anschluss an das Vorlesen möglichst genau nachzuerzählen. Die Antworten werden wörtlich mitprotokolliert und mit den Auswertungsrichtlinien im Anhang bewertet. Für jede richtige Auswertungseinheit wird ein Punkt vergeben. Bei dieser Aufgabe können maximal 50 Punkte erreicht werden. Nach der Nacherzählung der beiden Geschichten wird der Proband darauf hingewiesen, dass er am Ende des Tests noch einmal nach den Geschichten gefragt wird und sie deshalb noch nicht vergessen dürfe (Härting et al., 2000).

3.4.1.5 Visuelle Paarerkennung I

Bei der Visuellen Paarerkennung I werden dem Probanden sechs Strichfiguren, jeweils gepaart mit einer bestimmten Farbe, vorgelegt. Draufhin werden die Strichfiguren alleine präsentiert und der Proband soll auf einer Farbtafel, die ausschließlich die sechs zuvor verwendeten Farben enthält, die zur Strichfigur gehörende Farbe zeigen. Um sicher zu stellen, dass der Proband den Ablauf der

Aufgabe versteht und keine Probleme bei der Farbdiskriminierung bestehen, wird mit dem Probanden zunächst eine Beispielaufgabe durchgegangen. Darauf folgend werden dem Teilnehmer jedesmal sechs Figuren-Farb-Paare für drei Sekunden präsentiert. Daraufhin werden dem Probanden nur die Figuren dargeboten und seine Aufgabe besteht darin innerhalb von fünf Sekunden auf der Farbtafel auf die jeweils zur Figur gehörende Farbe mit dem Finger deuten. Antwortet der Proband innerhalb der vorgegebenen Zeit nicht richtig oder gar nicht, soll der Prüfer auf die korrekte Farbe hinweisen und mit der nächsten Figur fortfahren. Die ersten drei Durchgänge sind auf jeden Fall durchzuführen. Wenn der Proband im dritten Durchgang keine Fehler macht, wird der Untertest beendet, ansonsten wird solange fortgefahren, bis alle Aufgaben richtig gelöst werden bzw. bis der sechste Durchgang erreicht ist. Auch hier werden die falschen Antworten verbessert. Jede richtige Antwort wird mit einem Punkt bewertet, wobei nur die richtigen Antworten aus den ersten drei Durchgängen berücksichtigt werden. So können maximal 18 Punkte erreicht werden. Nach Beendigung dieses Untertests wird dem Probanden mitgeteilt, dass ihm später die Figuren noch einmal gezeigt werden und er zu den zugehörigen Farben befragt wird und deshalb versuchen sollte, sich diese zu merken (Härting et al., 2000).

3.4.1.6 Verbale Paarerkenntnis I

Dieser Untertest stellt das verbale Gegenstück zu dem Untertest visuelle Paarerkenntnis dar. Dem Probanden werden acht Wortpaare vorgelesen, wobei es sich um vier leichte und vier schwere Kombinationen handelt. Bei der anschließenden Vorgabe des jeweils ersten Wortes soll er sich innerhalb von fünf Sekunden an das jeweils zweite Wort erinnern. Korrekte Antworten werden vom Prüfer mitgeteilt. Antwortet der Proband falsch oder gar nicht, wird er vom Prüfer durch Nennung des richtigen Wortes korrigiert. Anschließend wird entsprechend fortgefahren. Insgesamt besteht der Untertest aus maximal sechs Durchgängen, wobei die ersten drei immer durchgeführt werden. Macht der Proband im dritten Durchgang alle Aufgaben richtig, wird der Untertest abgeschlossen. Bei fehlerhafter Beantwortung wird solange fortgefahren, bis wiederum alle Aufgaben eines Durchgangs richtig beantwortet werden oder der sechste Durchgang erreicht ist. Auch hier werden wiederum die Antworten des Probanden korrigiert. Für jedes richtige Wort wird ein Punkt vergeben, wobei nur die ersten drei Durchgänge

Berücksichtigung finden. Maximal können 24 Punkte erreicht werden. Auch hier wird der Proband gebeten sich die Wortpaare zu merken, da er zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal danach gefragt wird (Härting et al., 2000).

3.4.1.7 Visuelle Wiedergabe I

Dem Probanden werden nacheinander vier Karten mit gezeichneten Abbildungen für je zehn Sekunden dargeboten. Der Schwierigkeitsgrad der Zeichnungen ist ansteigend. Im unmittelbaren Anschluss an jede gezeigte Karte wird der Proband gebeten diese möglichst detailgetreu aus dem Gedächtnis aufzuzeichnen. Dabei ist Radieren und das Anbringen von Korrekturen während des Zeichnens erlaubt. Bei diesem Untertest besteht kein Zeitlimit. Nach Beendigung einer Zeichnung wird diese sofort umgedreht, sodass dann nachträglich keine Korrekturen mehr möglich sind. Die Karten werden dem Probanden nur einmal gezeigt, auch wenn die Zeichnungen unvollständig oder inkorrekt sind. Nach Fertigstellung der letzten Zeichnung wird der Proband abermals gebeten sich die Zeichnungen zu merken, da er sie zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal aus dem Gedächtnis aufzeichnen soll. Zur Auswertung finden sich detaillierte Auswertungskriterien mit Beispielen im Anhang des Testmanuals. Es können maximal 41 Gesamtpunkte erreicht werden (Härting et al., 2000).

3.4.1.8 Zahlenspanne (Verbale Merkspanne)

Der Untertest Zahlenspanne besteht aus zwei Aufgabenarten. Zum einen aus der Zahlenspanne vorwärts und zum anderen aus der Zahlenspanne rückwärts. Bei Erstem werden dem Probanden Zahlenfolgen wachsender Länge vorgelesen, die Aufgabe besteht darin, diese im unmittelbaren Anschluss daran wiederzugeben. Bei der Zahlenspanne rückwärts werden wiederum Zahlenfolgen wachsender Länge vorgelesen, die Aufgabe des Probanden besteht nun darin diese in genau umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen. Die vorgelesenen Zahlenfolgen bei der Zahlenspanne vorwärts beginnen mit einer Länge von drei Zahlen und werden bei jedem Durchgang um eine Zahl länger bis im sechsten Durchgang schließlich acht Zahlen hintereinander erreicht sind. Jeder Durchgang besteht aus zwei Folgen.

Wiederholt der Proband keine der beiden Folgen eines Durchgangs korrekt, wird der Untertest abgebrochen und mit der Zahlenspanne rückwärts weitergemacht. Auch die Zahlenspanne rückwärts besteht aus sechs Durchgängen, beginnt jedoch mit zwei Zahlen und endet mit einer Länge von sieben Zahlen. Hier besteht ein Durchgang genauso aus zwei Folgen. Auch dieser Untertest wird beendet, wenn der Proband keine der beiden Folgen eines Durchgangs richtig wiederholt. Für jede richtig wiederholte Folge erhält der Proband einen Punkt. Bei dieser Aufgabe können maximal 2x12 Punkte erzielt werden (Härting et al., 2000).

3.4.1.9 Blockspanne (Visuelle Merkspanne)

Die Visuelle Merkspanne besteht aus zwei Aufgabenarten, der Blockspanne vorwärts und der Blockspanne rückwärts. Bei der Blockspanne vorwärts werden dem Probanden auf dem Blockspannenbrett (Brett mit darauf in variabler Reihenfolge montierten Würfeln mit Zahlen) Folgen wachsender Länge durch Berührung der Würfel mit dem Finger des Prüfers gezeigt, die dieser unmittelbar im Anschluss durch Antippen wiederholen soll. Jeder der sieben Durchgänge besteht aus zwei Folgen gleicher Länge, beginnend mit einer Folge zweier Ziffern und verlängert sich jeweils um eine Ziffer, bis schließlich eine Länge von acht Ziffern erreicht werden kann. Wiederholt der Proband keine der beiden Folgen eines Durchgangs korrekt, wird der Untertest beendet und mit Blockspanne rückwärts fortgefahren. Bei der Blockspanne rückwärts werden dem Probanden wiederum Folgen wachsender Länge gezeigt, die er in umgekehrter Reihenfolge wiederholen soll. Auch hier besteht jeder der sechs Durchgänge aus zwei Folgen, beginnend mit zwei Ziffern und bis zu einer maximalen Länge von sieben Ziffern. Wiederholt der Proband keine der zwei Folgen eines Durchgangs korrekt, wird auch hier der Untertest abgebrochen. Es können insgesamt maximal 26 (14 + 12) Punkte erzielt werden (Härting et al., 2000).

3.4.1.10 Logisches Gedächtnis II (Verzögerte Textreproduktion)

Zwischen den beiden Subtests Logisches Gedächtnis I und Logisches Gedächtnis II sollen unbedingt 30 Minuten vergangen sein. Unter Umständen ist eine Pause zwischen der Blockspanne und dem Logischen Gedächtnis II einzulegen. Der

Proband wird gebeten sich an die beiden ihm vorgelesenen Geschichten zu erinnern und möglichst detailliert nachzuerzählen. Sollte sich der Proband an die Geschichten nicht erinnern können, sind im Testmanual genau beschriebene Hinweise erlaubt. Weitere Hinweise sind nicht zulässig. Die Auswertung ist mit der im Untertest Logisches Gedächtnis I identisch. Auch hier können maximal 50 Punkt erzielt werden (Härting et al., 2000).

3.4.1.11 Visuelle Paarerkenung II

Bei der Visuellen Paarerkenung II werden dem Teilnehmner erneut die bereits aus der Visuellen Paarerkenung I bekannten Strichfiguren präsentiert. Er wird gebeten innerhalb eines Zeitlimits von zehn Sekunden auf einer Farbtafel auf die zur Strichfigur zugehörnde Farbe zu zeigen. Dem Probanden wird keine Rückmeldung über die Bewertung der Antwort gegeben. Für jede richtige Antwort wird ein Punkt vergeben. Da nur ein Durchgang erfolgt, können maximal sechs Punkte erreicht werden (Härting et al., 2000).

3.4.1.12 Verbale Paarerkenung II

Bei diesem Untertest wird der Proband gebeten sich an die Wortpaare aus der Verbalen Paarerkenung I zu erinnern. Dazu wird ihm der erste Teil des Wortpaares noch einmal vorgelesen und der Proband soll innerhalb eines Zeitlimits von zehn Sekunden das zweite Wort nennen. Auch diesmal wird keine Rückmeldung über die Richtigkeit der Antwort gegeben. Maximal können acht Punkte erzielt werden (Härting et al., 2000).

3.4.1.13 Visuelle Wiedergabe II

Bei diesem Untertest wird der Proband gebeten sich an die Zeichnungen, die er bereits bei der Visuellen Wiedergabe I aus dem Gedächtnis nachzeichnen sollte, zu erinnern und auf ein leeres Blatt zu zeichnen. Die Reihenfolge spielt dabei keine Rolle. Sollte sich der Proband nicht an die Zeichnungen erinnern, darf er vom Prüfer lediglich ermuntert werden. Anderweitige Hilfestellungen sind nicht zulässig. Die

Auswertung erfolgt analog der in der Visuellen Wiedergabe I aufgeführten Auswertungskriterien. Maximal können 41 Punkte erzielt werden (Härting et al., 2000).

3.4.2 Auswertung und Interpretationshinweise der WMS-R

Zur Berechnung der Indizes werden zunächst die Rohwerte der einzelnen Untertests auf einem Protokollbogen eingetragen. Die Rohwerte (mit Ausnahme von Information und Orientierung) werden dann mit der Gewichtung multipliziert und in die fünf Leistungsaspekte aufsummiert. Zur Umwandlung der Summen der gewichteten Rohwerte in die Indizes stehen Tabellen entsprechend der Altersgruppen im Anhang des Testmanuals zur Verfügung (Härting et al., 2000).

Die deutsche Adaptation der WMS-R (Härting et al., 2000) wurde für den Altersbereich von 15 bis 74 Jahren normiert. Im Test Manual der WMS-R wurde eine Stichprobe aus insgesamt 210 Probanden, unterteilt in sieben Altersgruppen, untersucht. Je Altersgruppe wurden 30 Probanden herangezogen, die nach vorher festgelegten Kriterien zufällig ausgewählt wurden. Die Datenerhebung wurde möglichst bevölkerungsrepräsentativ gestaltet. Aus dieser Stichprobe wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der gewichteten und ungewichteten Rohwerte der einzelnen Untertests und Leistungsaspekte für jede Altersgruppe ermittelt und daraus die Indexwerte berechnet. Die fünf Indizes wurden dabei so konstruiert, dass sie jeweils einen Mittelwert von 100 und eine Standardabweichung von 15 haben (Härting et al., 2000).

3.4.3 Statistische Eigenschaften der WMS-R

3.4.3.1. Reliabilität

Zur Bestimmung der Reliabilität wurden für alle Untertests die Stabilitätskoeffizienten berechnet. Dies erfolgte mittels Retest-Untersuchung an 40 Probanden aus allen

Altersgruppen, wobei ein Abstand von sechs Monaten zwischen den beiden Untersuchungen eingehalten wurde (Härting et al., 2000). Für die Indizes und die in deren Berechnung eingegangenen Untertests ergaben sich Reliabilitätskoeffizienten zwischen 0,42 und 0,88, mit einem mittleren Wert (Median) von 0,78. Die Reliabilitäten der Indizes liegen bei $\geq 0,80$. Die Auswertung der Untertests ist mit Ausnahme Logisches Gedächtnis und Visuelle Wiedergabe eindeutig. Die beiden Untertests sind wegen der größeren interindividuelle Varianz der Antworten hinsichtlich der Auswertung deutlich komplexer. Die Interrater-Reliabilität beträgt 0,99 (Logische Gedächtnis) und 0,97 (Visuelle Wiedergabe). Somit ist die Auswertungsobjektivität als gut zu bewerten (Härting et al., 2000).

3.4.3.2 Einfluss demographischer Variablen auf die WMS-R Werte

Mittels univariaten Varianzanalysen (ANOVA) wurden die fünf Summenrohwerte auf Bildungs- Alters- und Geschlechtsunterschiede überprüft (Tabelle 4; Härting et al., 2000)

Tabelle 4: F-Werte der ANOVA für die einzelnen Summenrohwerte (Tabelle aus Härting et al., 2000)

Skalenwerte	Altersgruppe	Schulabschluss	Geschlecht
Allgemeines Gedächtnis	8,87***	39,99***	2,56
Aufm./ Konzentration	3,68**	46,93***	1,81
Verbales Gedächtnis	5,74***	23,60***	1,93
Visuelles Gedächtnis	10,52***	42,00***	2,10
Verzögerte Wiedergabe	11,93***	47,66***	2,07

***: $p < 0,001$; **: $p < 0,01$

Geschlecht

Zwischen Frauen und Männer besteht kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen in der WMS-R, wie auch bei den einzelnen Untertests. Eine Anpassung der Ergebnisse an das Geschlecht des Probanden ist nicht notwendig (Härting et al., 2000).

Alter

Für die einzelnen Subskalen konnten mittels univariaten F-Tests signifikante Alterseffekte nachgewiesen werden. Deshalb ist eine Unterteilung in Altersgruppen bei der Normierung notwendig. Ein älterer Proband muss somit einen niedrigeren Rohwert als ein jüngerer Proband aufweisen, um den gleichen Indexwert zu erzielen (Härting et al., 2000).

Bildung

Bei der Standardisierungsstichprobe zeigte die Schulbildung in allen Subskalen einen signifikanten Einfluss auf die Gedächtnisleistung. Da bei der Normierung mit Ausnahme der Abiturienten keine Einteilung nach dem Bildungsgrad vorgesehen ist, sollte dies bei der Interpretation der Testergebnisse berücksichtigt werden. Bei den jüngeren Altersgruppen differieren die IQ-Werte deutlich von dem erwarteten Quotienten von 100. Der bekannte Effekt eines IQ-Zuwachses in jeder Generation (Flynn, 1987) ist nicht berücksichtigt, weshalb bei dem Vergleich von IQ und MQ insbesondere bei jüngeren Probanden aktualisierte Normierungen Verwendung finden sollten (Härting et al., 2000).

3.4.3.3 Validität

Zur Bestimmung der Validität des WMS-R wurden unter anderem Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer Demenz geringer Ausprägung und Patienten mit Depressionen untersucht (Härting et al., 1999). Dabei lag der Gesamtindex der Alzheimer Patienten drei Standardabweichungen und der Gesamtindex der Patienten mit Depression eine Standardabweichung unter dem Mittelwert der Normalverteilung. Mittels WMS-R können klinisch relevante Gedächtnisstörungen hinsichtlich ihres Schweregrades und auch bezüglich ihrer Modalität abgebildet werden. Auch zur Differenzierung depressiver und dementieller mnestischer Einbußen ist die WMS-R somit geeignet (Härting et al., 2000).

3.5 Laborverfahren

Bei den Laborverfahren kamen Standardverfahren zum Einsatz, die von der Sektion Molekulare und Klinische Neurobiologie durchgeführt wurden.

3.5.1 DNA-Extraktion

Bei jedem Studienteilnehmer wurde venöses Blut abgenommen. Die Anonymität der Studienteilnehmer wurde durch die Verwendung kodierter Probenröhrchen gewahrt. Um eine Blutgerinnung zu verhindern, kamen EDTA-Monovetten zur Verwendung. Die Extraktion der genomischen DNA erfolgte nach dem Protokoll des QIAamp DNA Blood Maxi Kit (QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook, Qiagen, Hilden, Germany, 2005). Abbildung 4 zeigt die Vorgehensschritte der DNA-Extraktion.

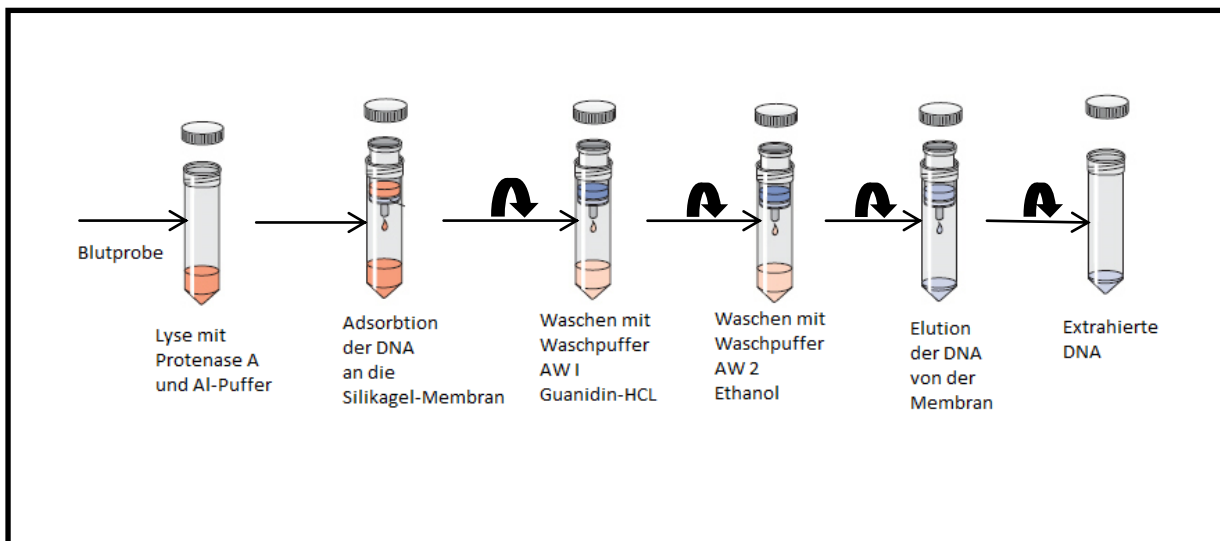


Abbildung 4: Vorgehen bei der DNA-Extraktion (Qiagen 2005).

Nach dem Auftauen bei Raumtemperatur wurden 5 bis 10ml des EDTA-Blutes mit 500µl Qiagen Protease versetzt (Lyse der Leukozyten und Freisetzung der Nukleinsäuren). Anschließend wurden 12ml eines Guanidin-HCl-haltigen Lysisbuffer hinzugegeben und für 60 Sekunden gevortext. Die Lösung wurde anschließend für 30 Minuten bei 70°C im Wasserbad inkubiert (Maximierung des DNA Ertrags).

Der Probe wurden 10ml Ethanol zugegeben und erneut vermischt (Ausfällung der DNA). Die DNA-Lösung wurde anschließend sukzessive auf die Silikagel-Säule überführt und bei 3000rpm drei Minuten zentrifugiert.

Es erfolgten zwei Waschschritte. Zuerst wurden 5ml Guanidin-HCL-haltiger Puffer hinzu gegeben und bei 4000rpm für 2min zentrifugiert. Anschließend wurden 5ml ethanolhaltiger Waschpuffer zugegeben und bei Raumtemperatur 15min bei 4000rpm zentrifugiert. Für die Elution der DNA erfolgte eine zweifache Inkubation der Silikagelmembran mit 1,5ml Tris-haltigem Elutionspuffer und eine anschließende Zentrifugation bei 5000rpm für 2min. (Friedl, 2011).

Tabelle 5: Materialien für die DNA-Extraktion

Material	Hersteller
50ml Zentrifugenröhrchen	Sarstedt, Nürnberg
EDTA Monovette	Sarstedt, Nürnberg
Eppendorf Research Pipette	Eppendorf, Hamburg
Micro Schraubröhre, 2,0ml	Sarstedt, Nürnberg
Rotixa RP Standzentrifuge	Hettich, Tullingen
Vortex Genie	Scientific Industries, New York, USA
WB Wasserbad	Memmert, Schwabhausen
QIAamp DNA Blood Maxi Kit	Qiagen, Hilden

3.5.2 Konzentrationseinstellung der DNA

Tabelle 6: Materialien zur Konzentrationseinstellung der DNA

Material	Hersteller
96 well Flat Bottom Plate Black	Greiner Bio.one, Frickenhausen
Human genomic DNA 100ng/µl	Clontech, Mountain View, USA
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Micro Schraubröhre, 2,0 ml	Sarstedt, Nürnberg
Quant iT PicoGreen dsDNA Reagenz	Invitrogen GmbH, Karlsruhe
Thermo Fast 96 well Plate	ABgene, Hamburg
Victor ³ Multilabel Counter 1420	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Wallac 1420 Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
WinPREP	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf, Hamburg

Die DNA- Lösungen wiesen in der Regel Konzentrationen von 120-250ng/µl auf und mussten für die weitere Prozessierung auf einen Konzentrationswert von 50ng/µl eingestellt werden. Die Konzentrationen der DNA-Lösungen wurden mittels eines auf dem Fluoreszenzfarbstoff PicoGreen (Invitrogen, Karlsruhe) basierenden Assays (www.invitrogen.com) und anhand einer interpolierten Standardkurve aus bekannten DNA-Konzentrationen bestimmt.

Für die Standardkurve bestehend aus acht Messpunkten (100ng/μl, 50ng/μl, 25ng/μl, 12,5ng/μl, 6,25ng/μl, 3,125ng/μl, 1,5625ng/μl und 0ng/μl) wurde dabei eine 1:2 Verdünnungsreihe aus humaner genomischer DNA mit bekannter Konzentration hergestellt (DNA Standard).

Die DNA Stammlösung wurde 1:10 vorverdünnt. Dazu wurden mit dem Roboter auf eine ABgene 96 Well Plate je Probe 45μl H₂O und 5μl DNA Stammlösung pipettiert. Das gefrorene PicoGreen Reagenz wurde für ca. eine Stunde lichtgeschützt aufgetaut. Vor der Messung wurde es unter geringem Lichteinfall mit Aqua bidest. in einem Verhältnis von 1:156 verdünnt.

Anschließend wurden die Messplatten mit dem Janus Automated Workstation vorbereitet. Auf eine schwarze 96 Well Platte wurden 50μl H₂O (bidest.) je Well vorgelegt. In die ersten beiden Spalten der Platte wurden 5μl der Standardverdünnungsreihe pipettiert. Die vorverdünnte DNA wurde in einem Volumen von je 5μl auf die übrigen Spalten der Messplatte pipettiert. Daraufhin wurden pro Well 145μl vorverdünntes PicoGreen-Gemisch pro Vertiefung zugegeben, was eine Endverdünnung von 1:200 des PicoGreens ergab. Die so gefüllte 96 well plate wurde in den Victor³ 1420 Multilabelcounter überführt.

Vor der Messung wurde die Platte im Messgerät für 30s in Doppelkreisen geschüttelt (homogene Durchmischung). Die Anregung des PicoGreens erfolgte durch Licht bei einer Wellenlänge von 485nm. Die Emission wurde bei 535nm gemessen mit einer Messzeit pro Well von 0,1s. Aus den Messergebnissen wurden die Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen berechnet. Die Konzentrationseinstellung auf 50ng/μl wurde anhand der ermittelten Konzentrationswerte vollautomatisch (Janus Pipettierroboter) durchgeführt. Die so entstandene Arbeitslösung wurde für die Genotypisierungen eingesetzt. (Friedl, 2011)

3.5.3. Genotypisieren

Die Genotypisierung wurde an 20 SNPs des *FOXP2*-Gens vorgenommen (Tabelle 8).

Die Assays für die für die Genotypisierung vorgesehenen SNPs wurden mit Hilfe der Software *AssayDesign* 3.1 (Sequenom, San Diego, CA) konzipiert.

Die Genotypisierung erfolgte mittels iPLEX-Verfahren (Sequenom, 2005). Das Verfahren basiert auf der Bestimmung molekularer Massen von allelspezifischen Primerextensionsprodukten und ermöglicht eine eindeutige Identifikation der Genotypen des untersuchten SNPs. Das iPLEX-Verfahren besteht im Wesentlichen aus drei Schritten. Als Erstes erfolgt eine konventionelle Polymerase-Kettenreaktion (PCR), gefolgt von einer unter modifizierten Bedingungen statt findenden PCR, der iPLEX- Reaktion. Dabei entsteht für jedes Allel eines SNPs ein massenspezifisches Extensionsprodukt. Abschließend folgt die Massendetektion im MassARRAY Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Massenspektrometer (MassARRAY MALDI-TOF MS). Das iPLEX-Verfahren bietet für die Hochdurchsatzgenotypisierung einen besonderen Vorteil, da der erste und zweite Schritt als Multiplex-Reaktionen mit bis zu 36 SNPs durchgeführt werden können. (Friedl, 2011).

Konventionelle PCR

Zunächst wurde die den SNP flankierende genomische Sequenz amplifiziert. Dazu wurden in der sogenannten SNP Capture Reaktion die SNPs eines Plexes gleichzeitig in einer modifizierten PCR bearbeitet.

Tabelle 7: Reagenzien der initialen PCR (Mastermix)

Reagenz	Volumen	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	1,850µl	Purelab ultra, ELGA
PCR-Puffer mit MgCl ₂	0,625µl	Qiagen, Hilden
MgCl ₂ (25mM)	0,325µl	Qiagen, Hilden
dNTP Mix (25mM)	0,100µl	ABgene, Hamburg
Primer Mix (jeweils 500nM)	1,000µl	Metiabon, Martinsried
Genomische DNA (5-10ng/µl)	1,000µl	
Hotstar Taq (5U/µl)	0,100µl	Qiagen, Hilden

Das in den weiteren Schritten verwendete destillierte H₂O stammt aus einer Reinstwasseranlage (Purelab ultra, ELGA, Celle) und wurde mit einem Spritzenvorsatzfilter (Qualilab, Olivet) sterilfiltriert. Die Konzentration der Arbeitslösungen (50ng/µl) wurde auf 5ng/µl verdünnt. Hierzu wurden mittels eines Pipettierrobotters (Microlab MPH 96, Hamilton) 90µl destilliertes Wasser pro Well einer 96 Well Platte vorgelegt und jeweils mit 10µl der vorliegenden Arbeitslösung

gemischt. Die verwendeten Primer (Tabelle 8) (Metabion, Martinsried) lagen auf Matrixplatten im 96 Well Format HPLC-gereinigt vor. (Friedl, 2011).

Tabelle 8: PCR-Primer für die untersuchten FOXP2-SNPs

SNP	Primer 1	Primer 2	Fragment-länge
rs1005958	XGTGAGAAAATTACTGGCTGG	XATTTTGGACTTAAGTTTGG	98
rs10228494	XTGCTTATTAGCCAGGTGATG	XGTGCAGGTTTGTATATATGGG	99
rs10262103	XTCACTTTCTCAATCTGGTGC	XGTTGTAATAAGTGCTCTACAG	98
rs10266297	XTTTTTTATTGTATTACCATC	XGCCATTAGTGTGGTTTAGCC	118
rs10269986	XGAAAATTGCTTATGTGGCCC	XTCTTGAATGGAGACTTGAGG	98
rs10486026	XTGACTGGCTACATGAATGAG	XCAAATATATCCCCCTTTTGG	93
rs1058335	XACAGCAGTGACACACTGTTC	XGGTTTTTTTGTCCATGAACAC	120
rs10953766	XTCAAAGGAGAATTGGAGCAG	XTGTTGGCCAGACAAATCAAG	104
rs1229760	XTGAGGAAAGTGAGCATAAC	XAGCCCTGAGTTTGGATCTTG	109
rs12705966	XGCTATTTTATCCAGGTACAGG	XGTGTCTCCTTTTGCAAGAGC	114
rs1456029	XCCAGAGAGCATGAGTGAATG	XCACTATACCTGTCTGCTCTC	108
rs1456031	XCCTGTAATAATAAGCATACC	XCTAGCTTTTACATGCTTCCC	115
rs17372022	XATGGCTGAAAAATAAGCAC	XGGTTACCGCAGCAATTTACC	113
rs1852469	XCTTTCTATGTTCTTGGAGAGC	XCAAATCCTGCAACCAGGAAT	119
rs2061183	XGCCATTGCACAAAACCATCC	XGTTAAACGTCTTCCCTAGGC	97
rs2106900	XAATATGCAGTTTTAATGCC	XGCCAAATTGGATTTTCAACTG	105
rs2396753	XGCTTAGTCCTGAAAGATGAG	XCTCTGCCAGGGAAAGCTTTT	104
rs4236599	XGAAGGAATGAAGAGAGTTGC	XAGTCTTTTCCGATTCCCCAC	101
rs6969376	XATACTATGGAGTATGGTGG	XTAGTCATTTGCAATCCCAAC	80
rs7795397	XCACACTTTATCTTCCTTTGG	XGGAAAAGACAGAGCTGAAGG	109

X= ACGTTGGATG (mass tags)

Für die SNP Capture Reaktion wurden mittels Pipettierroboters je 3µl eines zuvor erstellten Mastermix (Tabelle 7) auf eine 384 Well Platte (ABgene, Hamburg) pipettiert. Von den verdünnten DNA-Lösungen wurden mit dem Pipettierroboter jeweils 2,5µl auf die 384 Well Mastermixplatte überführt. Die so entstandenen 384 Well Reaktionsplatten wurden nach der Zentrifugation mit Heat Sealing Folie (ABgene, Hamburg) verschweißt und zur PCR verwendet. (Friedl, 2011).

Zur initialen Denaturierung erfolgte eine Erwärmung auf 95°C für 5 Minuten, in den darauffolgenden Zyklen für 20 Sekunden. Im nächsten Schritt wurden die Proben für 30 Sekunden auf 56°C abgekühlt (Annealing der Primer an die DNA). Im folgenden Schritt wurden die Proben für eine Minute auf 72°C erwärmt (Elongation durch die Taq-Polymerase). Dieser Zyklus wurde 45mal wiederholt. Nach einer abschließenden dreiminütigen Extension bei 72°C wurden die Proben auf 12°C

abgekühlt und bei dieser Temperatur für das weitere Vorgehen gelagert. (Friedl, 2011).

SNP Capture-Programm:

- | | |
|--------------------|-------------|
| 1. 95°C für 5 min | |
| 2. 95°C für 20 s | } 45 Zyklen |
| 3. 56°C für 30 s | |
| 4. 72°C für 1 min | |
| 5. 72°C für 3 min | |
| 6. 12°C unbegrenzt | |

Dephosphorylierung mit Shrimp Alkaline Phosphatase

Da die bei der SNP Capture Reaktion nicht eingebauten überschüssigen Desoxynukleotridtriphosphate (dNTPs) die nachfolgende iPLEX- Reaktion stören könnten, wurden diese durch das Enzym SAP (Shrimp alkaline phosphatase, Sequenom) dephosphoryliert. Dazu wurde ein SAP-Mix aus 0,3µl SAP Enzym (1U/µl), 0,17µl SAP Puffer (10x) und 1,53µl H₂O pro Well/Reaktion hergestellt und zu jedem Produkt der SNP Capture Reaktion hinzugefügt. Die Platten wurden danach gevortext, bei 37°C für 40min in einem Thermocycler inkubiert, das SAP Enzym bei 85°C für 10min inaktiviert und dann auf 4°C gekühlt. (Friedl, 2011).

Primerextensionsreaktion / iPLEX-Reaktion

Tabelle 9: Verwendete Extensionsprimer für die untersuchten *FOXP2* SNPs

SNP	Extend Primer	Mögliche Verlängerung
rs1005958	GACTTAAGTTTGGCAGTCT	C/T
rs10228494	GGGGTGTAATTGTGTGTCACGG	C/G
rs10262103	TAATAAGATGTTATGAGAAAGGA	A/C
rs10266297	TGATGTCTGAGTTTCCACA	C/T
rs10269986	CCCGATTACTATCCATTTCCAAGGA	A/G
rs10486026	CCCCTTTTTGGGCTACT	C/T
rs1058335	GTCCATGAACACTTGGCATAT	C/T
rs10953766	TTCACGTCTAAATCACATCTTGACACTT	A/G
rs1229760	TTACTAAAATGTGACCCCAA	C/T
rs12705966	AAACCAACAACAAAAGGTGTTTT	A/G
rs1456029	GCTCAGCTCAGGTTTGT	A/G

rs1456031	AATTCTATTTTATCAGTTTGTGATTG	C/T
rs17372022	GAGGAAAGCTTGTTAGTTGTTACAC	G/T
rs1852469	ATTTTCGTTTAGGAAACAGAAT	A/T
rs2061183	CAGGCCTTTTCTAGGT	C/G
rs2106900	CATATTTTTTAAATCAATTTGACCCTT	A/G
rs2396753	TTTTTCCTTCCCACTCT	A/C
rs4236599	TGTGCATGCTTCAGTC	C/T
rs6969376	CCACTTGCAATCCCAACTCACTG	A/G
rs7795397	TGAAGGCTTGGGAAG	A/T

In der sich anschließenden iPLEX-Reaktion wurden für jedes Allel eines SNPs massenspezifische Primerextensionsprodukte generiert. Dabei kamen Didesoxynukleotidtriphosphate (ddNTPs) zum Einsatz, um die Primer um nur eine Base zu verlängern (Tabelle 9). Da bei der Verwendung von herkömmlichen ddNTPs die Massenunterschiede der Einzelbasenextensionsprodukte (Single Base Extension, SBE) zu gering waren, um eine saubere Auflösung im Spektrum zu erreichen, wurden für den iPLEX-assay massenmodifizierte ddNTPs verwendet (Tabelle 10).

Tabelle 10: Massendifferenzen zwischen den vier massenmodifizierten ddNTPs

Terminator/ Massendifferenz	ddATP	ddCTP	ddGTP	ddTTP
ddATP	0	-24	16	55,9
ddCTP	24	0	40	79,9
ddGTP	-16	-40	0	39,9
ddTTP	-55,9	-79,9	-39,9	0

Tabelle 11: Zusammensetzung des iPLEX Mix

Reagenz	Volumen	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	0,755 µl	Purelab Ultra, ELGA, Celle
iPLEX Puffer10x	0,200 µl	Sequenom, San Diego, USA
iPLEX Abbruch-Mix	0,200 µl	Sequenom, San Diego, USA
Primer Mix(7µM bis 14µM)	0,804 µl	Sequenom, San Diego, USA
iPLEX Enzym	0,041 µl	Sequenom, San Diego, USA

Zunächst wurden der sog. iPLEX- Mix (Tabelle 11) hergestellt und in jedes Well einer 96 Well Platte pipettiert. Anschließend wurden je 2µl iPLEX-Mix zu den mit SAP versetzten Reaktionsprodukten aus der SNP Capture Reaktion zugefügt. Danach wurden die 384 well Platten abzentrifugiert und im Thermocycler prozessiert. Die initiale Denaturierung im Thermocycler erfolgte zunächst bei 94°C für 30 Sekunden. Anschließend erfolgten eine Denaturierung bei 94°C für 5 Sekunden, ein Annealing

bei 52°C für 5 Sekunden und eine Extension bei 80°C für 5 Sekunden. Die letzten beiden Schritte wurden fünf Mal wiederholt. Danach erfolgte eine erneute Denaturierung bei 94°C für 5 Sekunden. Dieser Zyklus aus Denaturierung, Annealing und Extension wurde 40 Mal durchlaufen. Die abschließende Extension fand bei 72°C für 3 Minuten statt, bevor die Reaktionsprodukte dauerhaft auf 4°C gekühlt wurden. (Friedl, 2011).

iPLEX- Programm:

- | | | | |
|-------------------|------------|-------------|--|
| 1. 94°C für 30s | | | |
| 2. 94°C für 5 s | | | |
| 3. 52°C für 5 s | } 5 Zyklen | } 40 Zyklen | |
| 4. 80°C für 5 s | | | |
| 5. 72°C für 3 min | | | |
| 6. 4°C unbegrenzt | | | |

Entsalzung der Extensionsprodukte

Da Nukleinsäuren unter den Analysebedingungen als Polyanionen vorliegen, besteht eine hohe Affinität zu den vorhandenen Kationen. Um diese Kationen zu entfernen, wurden die Proben mit Ionenaustauscherharzen (Clean Resin, Sequenom, San Diego) aufbereitet. (Friedl, 2011).

Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Massenspektrometer (MassARRAY MALDI-TOF MS)

Die Matrix unterstützte Laser Desorption/ Ionisation (MALDI) Flugzeit (time of flight; TOF) Massenspektrometrie (MS) wurde seit ihren Anfängen 1987 für eine breite Spanne von Untersuchungen unterschiedlicher Biomolekülen eingesetzt (Karas, 1987; Duncan et al., 2008). Empfindlichere und größere Biomoleküle wurden erst durch Karas und Hillenkamp (Karas et al., 1987; Karas & Hillenkamp, 1988) zugänglich. Dabei wird die zu analysierende Probe mit einem Überschuss an unterschiedlich zusammengesetzter Matrix kokristallisiert und danach einem sehr kurz andauerndem Laserimpuls ausgesetzt (Schürenberg et al., 1999). Die Energie des Laserimpulses wird auf das Matrix-Proben-Gemisch übertragen, was zu einem

schlagartigem Verdampfen dessen und somit zu einer Partikelwolke führt, aus der Ionen mittels eines elektrischen Feldes herausgelöst und beschleunigt werden können. Das Molekulargewicht der dabei entstehenden hauptsächlich einfach geladenen, nicht fragmentierten Ionen kann mit Hilfe eines Flugzeitanalysators (TOF) ermittelt werden (Go et al., 2003; Jurinke et al., 2004).

Das MALDI-TOF Massenspektrometer besteht im Prinzip aus vier Komponenten: einem Lasersystem, einer Ionenquelle, einem Analysator und einem Detektor (Abbildung 5). Durch den Laserimpuls kommt es zur Desorption und Ionisation der Ionenquelle bzw. des Matrix- /Proben-Gemischs. Der genaue Prozess der Desorption ist jedoch noch unbekannt. Die so entstandenen Ionen werden in einem elektrischen Feld beschleunigt und legen danach eine feldfreie Driftstrecke zurück. Im Flugrohr trennen sich die Ionen nach ihrem Verhältnis von Masse m zu Ladung z in ihren unterschiedlichen Flugzeiten auf und werden am Ende von dem Detektor registriert, wobei die Flugzeiten ab dem Laserimpuls gemessen werden.

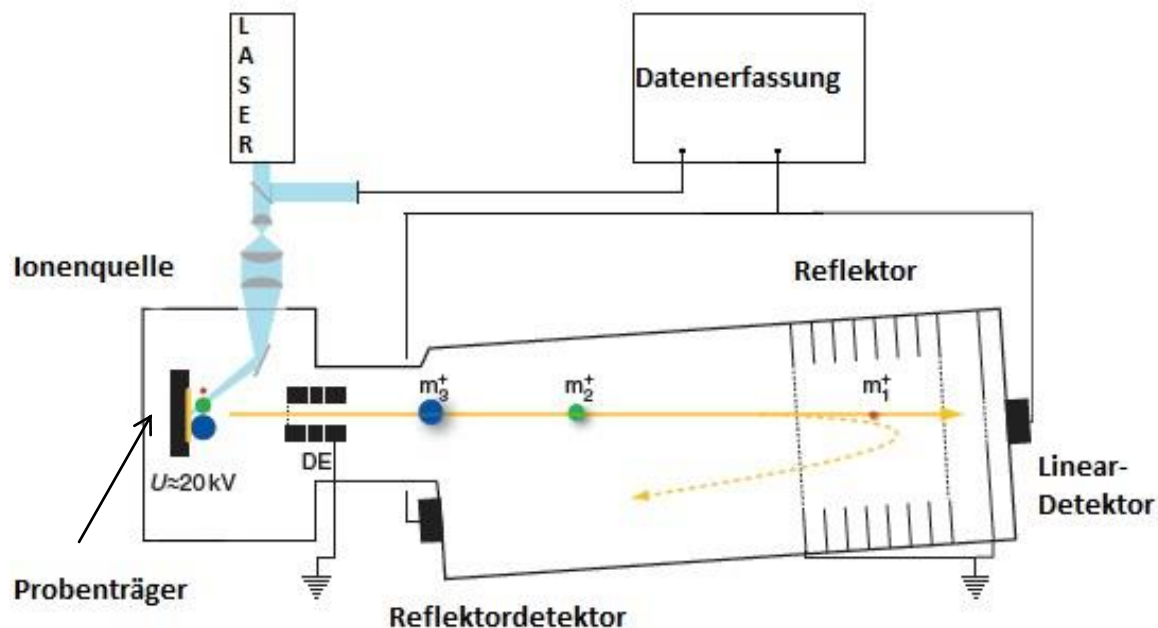


Abbildung 5: Schematischer Aufbau des MALDI- TOF- Massenspektrometers (Abbildung modifiziert nach Meyer und Ueland, 2011).

Da alle zuvor entstandenen Ionen bei ihrer Beschleunigung der gleichen Potentialdifferenz ausgesetzt sind, sind im Idealfall auch die kinetische Energie der Ionen gleicher Ladung nach der Beschleunigung identisch (Lehmann, 1996). Die kinetische Energie der Ionen ist abhängig von ihrer Ladung sowie der durchlaufenen Beschleunigungsspannung:

$$E_{\text{kin}} = \frac{1}{2}mv^2 = zU$$

Durch Umformen der Gleichung lässt sich die Geschwindigkeit der Ionen berechnen:

$$V = \sqrt{\frac{2zU}{m}}$$

Bei bekannter Flugstrecke L lässt sich somit die Gesamtflugzeit t_{ges} berechnen:

$$t_{\text{ges}} = \frac{L}{v} = L \cdot \sqrt{\frac{m}{2zU}} = \frac{L}{\sqrt{2U}} \cdot \sqrt{mz} \quad \text{mit } \frac{L}{\sqrt{2U}} \text{ ist konstant ergibt sich:}$$

$$t_{\text{ges}} = k \cdot \sqrt{\frac{m}{z}}$$

Die Flugzeit ist somit proportional zur Wurzel aus dem Masse- Ladungs- Verhältnis (Lehmann, 1996). Durch die zusätzliche Verwendung eines Reflektors sowie eines Reflektordetektors (Abbildung 5) können die in der Realität auftretenden Abweichungen in der Energieverteilung der Ionen von $\pm 10\%$ um den Nominalwert ausgeglichen werden. Schnellere Ionen dringen tiefer in den Reflektor vor, legen einen längeren Weg zurück und verweilen eine längere Zeit in dem Reflektor als langsamere Ionen mit gleichem Masse- Ladungs- Verhältnis. Durch diesen Effekt lässt sich die Massenauflösung um ein Vielfaches steigern (Scherer et al., 2006). (Friedl, 2011).

MALDI-TOF-Protokoll

Die massenspektrometrische Analyse wurde mit einem MALDI- TOF Massenspektrometer (Bruker Daltonics, Bremen) durchgeführt. Dazu wurde das Analysegemisch auf einen 384-Format SpectroCHIP (Sequenom, San Diego), der zusätzlich über 8 Kalibrandenspots verfügt, aufgebracht. Dabei wurde die *dried droplet* Methode verwendet (Jurinke et al. 2004). Die Probenübertragung erfolgte

mittels MassARRAY POINT Nanodispenser (Sequenom, San Diego). Die bereits auf den Siliziumchips aufgebrachte Matrix bestand aus 3-Hydroxypicolinsäure. Zusätzlich wurde neben dem Analysegemisch auch ein Kalibrand, bestehend aus drei Substanzen mit bekannter Masse, in die dafür vorgesehenen Spots aufgetragen. In Anschluss daran wurden die Chips in das Massenspektrometer eingeschleust. Hier wurden die Chips für einige Nanosekunden einem Laserimpuls (N_2 -Laser: $\lambda=337\text{nm}$) ausgesetzt. (Friedl, 2011).

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der IBM SPSS Statistics 18.0 Software (Statistical Package for Social Sciences, Inc Chicago, 2009), PLINK (PLINK v1.07, Purcell et al., 2007), R Version 2.13.0 (R Development Core Team, 2011) und Haploview (Haploview 4.2, Barrett et al., 2005) durchgeführt.

Abweichungen der Genotypverteilung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) wurden mittels des exakten Tests nach Fisher ermittelt. Signifikante Abweichungen vom HWE führen zum Ausschluss des SNPs aus weiteren Analysen, da hier ein Genotypisierungsfehler nicht auszuschließen war.

Zur Beurteilung des genetischen Einflusses auf den Phänotyp wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Das Geschlecht, das Alter und der Bildungsgrad wurden als Covariablen miteinbezogen. Für jeden Genotyp wurden die adjustierten Mittelwerte berechnet.

Die Haplotypen wurden mittels Haploview Software (Haploview 4.2, Barrett et al., 2005) analysiert. Die LD-Blöcke wurden nach der Methode von Gabriel (Gabriel et al., 2002) bestimmt. Die p-Werte wurden mit einem Permutationstest mit 50.000 Permutationen bestimmt, womit damit bereits für multiples Testen korrigiert wurde. In die Analyse wurden nur Haplotypen mit einer Frequenz von über 1% eingeschlossen. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistische Berechnungsgrundlage festgelegt, während $p < 0,1$ als Trend gewertet wurde.

4. Ergebnisse

4.1. Untersuchte Polymorphismen

Zur Identifizierung von Assoziationen zwischen 20 Polymorphismen des *FOXP2*-Gens und dem Gedächtnis wurden die Polymorphismen rs1005958, rs10228494, rs10262103, rs10266297, rs10269986, rs10486026, rs1058335, rs10953766, rs1229760, rs12705966, rs1456029, rs1456031, rs17372022, rs1852469, rs2061183, rs2106900, rs2396753, rs4236599, rs6969376 und rs7795397 genotypisiert und die revidierte Fassung der Wechsler Memory Scale (Härting et al., 2000) verwendet. Die ermittelten Genotypen wurden auf das Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) überprüft, wobei sich keine signifikante Abweichung der beobachteten von der erwarteten Verteilung ergab. Nachfolgend sind die untersuchten Polymorphismen des *FOXP2*-Gens dargestellt (Tabelle 12).

Tabelle 12: HWE der 20 Polymorphismen des *FOXP2*-Gens auf Chromosom 7

SNP	Chrom. Position	Genotypen	Genotypenanzahl	HWE (F)	HWE-p-Wert
rs7795397	114047140	AA/AT/TT	291/396/165	0,050	0,161
rs1852469	114060476	AA/AT/TT	81/84/781	0,036	0,295
rs10486026	114080435	CC/CT/TT	538/273/44	0,041	0,219
rs10228494	114083550	CC/CG/GG	254/428/190	0,013	0,733
rs10262103	114091844	AA/AC/CC	183/430/255	0,002	0,946
rs17372022	114119935	GG/GT/TT	549/277/44	0,040	0,260
rs2106900	114122506	AA/AG/GG	266/427/173	0,002	0,945
rs10266297	114143407	CC/CT/TT	257/419/168	0,007	0,834
rs2396753	114148331	AA/AC/CC	171/432/264	-0,008	0,837
rs6969376	114160871	AA/AG/GG	173/433/267	-0,004	0,945
rs10269986	114211447	AA/AG/GG	246/428/193	0,009	0,785
rs1229760	114224163	CC/CT/TT	114/388/345	0,010	0,767
rs12705966	114248851	AA/AG/GG	112/393/347	0,002	1,000
rs2061183	114258014	CC/CG/GG	702/159/12	0,029	0,367
rs1456029	114290748	AA/AG/GG	63/355/458	-0,017	0,671
rs1456031	114296102	CC/CT/TT	214/426/222	0,012	0,734
rs1005958	114302855	CC/CT/TT	279/415/172	0,027	0,448
rs10953766	114313218	AA/AG/GG	270/416/180	0,029	0,410
rs4236599	114318097	CC/CT/TT	171/406/273	0,031	0,366
rs1058335	114333664	CC/CT/TT	38/274/555	0,019	0,598

Von den 20 untersuchten Polymorphismen des *FOXP2*- Gens auf Chromosom 7, waren 19 in Intros lokalisiert und einer in Exon 17, wobei es sich dabei um eine nicht codierende Transkriptvariante bzw. eine untranslatierte Regionsvariante im 3' Bereich des Gens handelt. Zwei intronische SNPs befinden sich im 5'-UTR Bereich des Gens. Abbildung 6 zeigt eine Darstellung des *FOXP2*- Gens mit der Exon / Intron Struktur und der Position der untersuchten SNPs.

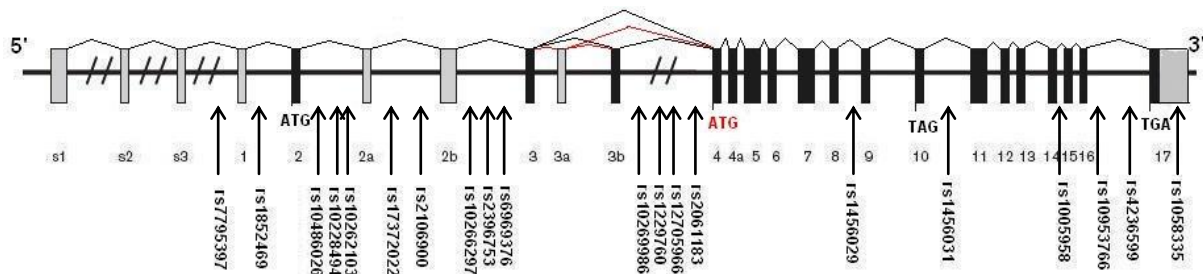


Abbildung 6: Lokalisation der untersuchten SNPs im *FOXP2*- Gen auf Chromosom 7; Schwarze Balken stellen translatierte Exons, graue Balken untranslatierte Exons dar. Die vier alternativ gespleißten Hauptformen sind dargestellt. Rote Linien sind die Spleißformen, die den Leserahmen so verschieben, dass sich das Startcodon ATG (auch in rot) in Exon 4 befindet. Nach Sanjuan et al., (2006), modifiziert nach Lai et al., (2001); für weitere alternative Spleißvarianten siehe Bruce & Margolis, (2002).

4.2 Assoziation der Polymorphismen mit den Leistungsaspekten des WMS-R

Die Assoziation zwischen kognitiven Leistungen und den 20 Polymorphismen im *FOXP2*- Gen wurden mittels logistischer Regression für die Leistungsaspekte Allgemeines Gedächtnis, bestehend aus den Leistungsaspekten Verbales Gedächtnis und Visuelles Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration sowie Verzögerte Wiedergabe bestimmt.

4.2.1 Verbales Gedächtnis

Für neun der untersuchten 20 Polymorphismen konnten Assoziationen zum Leistungsaspekt Verbales Gedächtnis identifiziert werden (Tabelle 13). Dabei waren für rs2106900 ($p=0,016$) der Genotyp GG, für rs10266297 ($p=0,017$) der Genotyp CC, für rs6969376 ($p=0,037$) der Genotyp GG, für rs10269986 ($p=0,004$) der Genotyp AA, für rs1229760 ($p=0,014$) der Genotyp TT, für rs12705966 ($p=0,006$) der Genotyp GG, für rs1456031 ($p=0,039$) der Genotyp TT, für rs1005958 ($p=0,021$) der Genotyp TT und für rs4236599 ($p=0,013$) der Genotyp CC mit besseren Leistungen assoziiert. Die Heterozygoten und Homozygoten des jeweils anderen Allels schnitten schlechter ab. Für rs7795397 ($p=0,090$), für rs2396753 ($p=0,056$) und für rs10953766 ($p=0,055$) zeigte sich ein Trend zur Assoziation.

4.2.2 Visuelles Gedächtnis

Bei dem Leistungsaspekt Visuelles Gedächtnis konnten für 3 der 20 untersuchten Polymorphismen Assoziationen identifiziert werden (Tabelle 13). Hier waren für rs10269986 ($p=0,027$) der Genotyp AA, für rs1229760 ($p=0,017$) der Genotyp TT und für rs12705966 ($p=0,011$) der Genotyp GG mit besseren Leistungen assoziiert. Für rs10266297 ($p=0,080$) zeigte der Genotyp CC einen Trend zu besseren Ergebnissen.

Tabelle 13: Assoziation der 20 Polymorphismen des *FOXP2*- Gens mit den Leistungsaspekten Verbales und Visuelles Gedächtnis

SNP	Effekt- allel	Verbales Gedächtnis			Visuelles Gedächtnis		
		p-Wert	Regressions- koeffizient	Standardab- weichung	p-Wert	Regressions- koeffizient	Standardab- weichung
rs7795397	A	0,090	-1,264	0,745	0,227	-0,448	0,371
rs1852469	A	0,874	-0,261	1,651	0,381	-0,722	0,824
rs10486026	C	0,556	-0,533	0,906	0,693	0,179	0,453
rs10228494	C	0,300	0,773	0,746	0,213	0,466	0,374
rs10262103	C	0,278	0,818	0,754	0,322	0,372	0,376
rs17372022	G	0,209	-1,134	0,902	0,735	0,153	0,454
rs2106900	A	0,016	-1,830	0,755	0,195	-0,490	0,378
rs10266297	C	0,017	1,831	0,764	0,080	0,668	0,381
rs2396753	C	0,056	1,455	0,760	0,296	0,398	0,380
rs6969376	G	0,037	1,575	0,754	0,200	0,486	0,378
rs10269986	A	0,004	2,170	0,742	0,027	0,825	0,372
rs1229760	T	0,014	1,929	0,781	0,017	0,936	0,392
rs12705966	G	0,006	2,158	0,784	0,011	0,998	0,392
rs2061183	C	0,258	1,360	1,202	0,954	0,035	0,604
rs1456029	G	0,536	0,523	0,843	0,527	0,267	0,422
rs1456031	T	0,039	1,552	0,750	0,259	0,423	0,375
rs1005958	C	0,021	-1,729	0,747	0,325	-0,369	0,375
rs10953766	A	0,055	1,434	0,746	0,477	0,265	0,372
rs4236599	T	0,013	-1,865	0,750	0,252	-0,429	0,373
rs1058335	T	0,859	0,165	0,927	0,681	0,192	0,466

4.2.3 Allgemeines Gedächtnis

Für neun der 20 untersuchten Polymorphismen konnten Assoziationen zum Leistungsaspekt Allgemeines Gedächtnis identifiziert werden (Tabelle 14). Hierbei waren für rs2106900 ($p=0,016$) der Genotyp GG, für rs10266297 ($p=0,010$) der Genotyp CC, für rs6969376 ($p=0,033$) der Genotyp GG, für rs10269986 ($p=0,002$) der Genotyp AA, für rs1229760 ($p=0,004$) der Genotyp TT, für rs12705966 ($p=0,002$) der Genotyp AA, für rs1456031 ($p=0,039$) der Genotyp TT, für rs1005958 ($p=0,028$) der Genotyp TT und für rs4236599 ($p=0,017$) der Genotyp CC mit besseren Leistungen assoziiert. Für rs7795397 ($p=0,071$) zeigte der Genotyp TT, für rs2396753 ($p=0,056$) der Genotyp CC und für rs10953766 ($p=0,075$) der Genotyp AA einen Trend zu besseren Ergebnissen.

4.2.4 Aufmerksamkeit und Konzentration

Bei dem Leistungsaspekt Aufmerksamkeit und Konzentration konnte bei keinem der untersuchten Polymorphismen eine signifikante Assoziation festgestellt werden (Tabelle 14). Lediglich für zwei Polymorphismen konnte ein Trend identifiziert werden. Dabei zeigten für rs10486026 ($p=0,062$) der Genotyp CC und für rs17372022 ($p=0,070$) der Genotyp GG einen Trend zu besseren Leistungen.

Tabelle 14: Assoziation der 20 Polymorphismen des *FOXP2*- Gens mit den Leistungsaspekten Allgemeines Gedächtnis und Aufmerksamkeit / Konzentration

SNP	Effekt- allel	Allgemeines Gedächtnis			Aufmerksamkeit / Konzentration		
		p-Wert	Regression-koeffizient	Standardabweichung	p-Wert	Regressions-koeffizient	Standardabweichung
rs7795397	A	0,071	-1,716	0,950	0,638	0,239	0,509
rs1852469	A	0,641	-0,985	2,108	0,351	-1,047	1,122
rs10486026	C	0,759	-0,356	1,158	0,062	1,149	0,616
rs10228494	C	0,193	1,242	0,954	0,485	-0,355	0,508
rs10262103	C	0,216	1,193	0,964	0,370	-0,459	0,511
rs17372022	G	0,396	-0,982	1,155	0,070	1,115	0,615
rs2106900	A	0,016	-2,325	0,965	0,799	0,131	0,514
rs10266297	C	0,010	2,502	0,974	0,895	0,069	0,520
rs2396753	C	0,056	1,857	0,970	0,597	-0,274	0,519
rs6969376	G	0,033	2,064	0,964	0,561	-0,299	0,514
rs10269986	A	0,002	3,000	0,948	0,883	0,075	0,511
rs1229760	T	0,004	2,870	1,000	0,667	0,231	0,536
rs12705966	G	0,002	3,161	1,001	0,537	0,331	0,536
rs2061183	C	0,365	1,396	1,539	0,565	0,472	0,819
rs1456029	G	0,459	0,799	1,079	0,362	-0,524	0,574
rs1456031	T	0,039	1,978	0,958	0,644	0,236	0,511
rs1005958	C	0,028	-2,100	0,955	0,607	-0,262	0,509
rs10953766	A	0,075	1,702	0,954	0,896	0,066	0,506
rs4236599	T	0,017	-2,295	0,956	0,612	-0,260	0,512
rs1058335	T	0,762	0,360	1,187	0,743	-0,207	0,631

4.2.5 Verzögerte Wiedergabe

Für drei der 20 untersuchten Polymorphismen konnten Assoziationen zum Leistungsaspekt Verzögertes Gedächtnis identifiziert werden (Tabelle 15). Mit

besseren Leistungen assoziiert waren dabei für rs10269986 ($p=0,005$) der Genotyp AA, für rs1229760 ($p=0,023$) der Genotyp TT und für rs12705966 ($p=0,012$) der Genotyp GG. Vier Polymorphismen zeigten einen Trend zu besseren Ergebnissen. Hierbei wiesen für rs7795397 ($p=0,066$) der Genotyp TT, für rs2106900 ($p=0,054$) der Genotyp GG, für rs1005958 ($p=0,099$) der Genotyp TT und für rs4236599 ($p=0,059$) der Genotyp CC einen Trend zu besseren Ergebnissen auf.

Tabelle 15: Assoziation der 20 Polymorphismen des *FOXP2*- Gens mit dem Leistungsaspekt Verzögerte Wiedergabe

SNP	Effektallel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardabweichung
rs7795397	A	0,066	-1,208	0,657
rs1852469	A	0,609	-0,749	1,462
rs10486026	C	0,849	-0,153	0,801
rs10228494	C	0,333	0,641	0,662
rs10262103	C	0,372	0,597	0,668
rs17372022	G	0,899	-0,102	0,800
rs2106900	A	0,054	-1,294	0,669
rs10266297	C	0,110	1,079	0,674
rs2396753	C	0,363	0,613	0,673
rs6969376	G	0,243	0,783	0,670
rs10269986	A	0,005	1,852	0,658
rs1229760	T	0,023	1,573	0,692
rs12705966	G	0,012	1,738	0,693
rs2061183	C	0,148	1,546	1,067
rs1456029	G	0,887	-0,106	0,748
rs1456031	T	0,133	0,999	0,665
rs1005958	C	0,099	-1,093	0,662
rs10953766	A	0,216	0,818	0,661
rs4236599	T	0,059	-1,253	0,662
rs1058335	T	0,808	0,201	0,824

4.2.6 Zusammenfassung der Leistungsaspekte des WMS-R

In Abbildung 7 sind p-Werte der fünf Leistungsaspekte Verbales Gedächtnis, Visuelles Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration sowie Verzögertes Gedächtnis des WMS-R für die 20 SNPs grafisch dargestellt. Die Anordnung der

SNPs von links nach rechts entspricht dabei der genomischen Lage von 5' nach 3'. Das Signifikanzniveau von $p < 0.05$ und der Trend von $p < 0.1$ wurden als durchgehende/gestrichelte Linie dargestellt. Zur besseren Übersicht sind die p-Werte logarithmisch (\log_{10}) dargestellt.

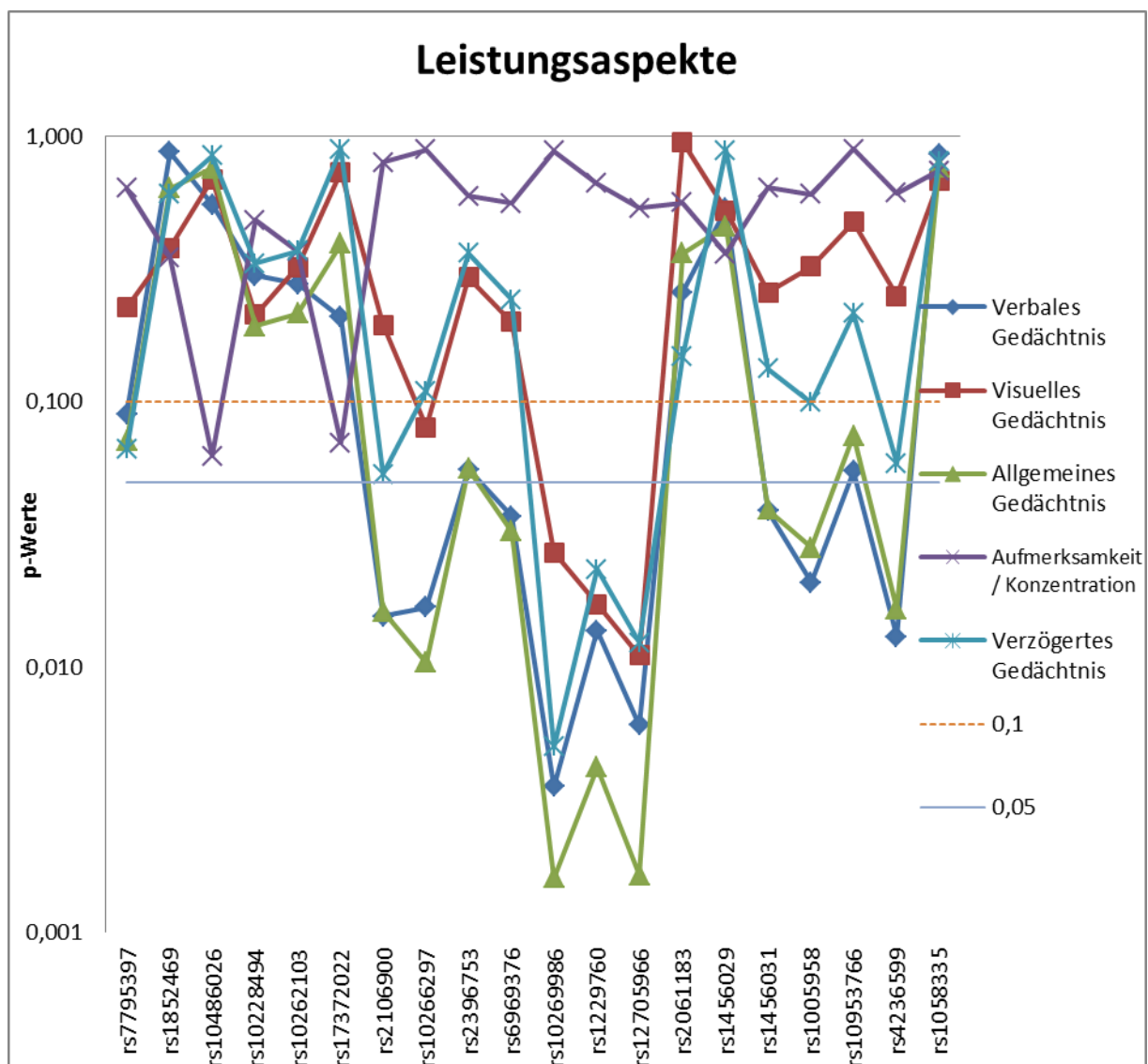


Abbildung 7: Assoziation der Effekttallele zum Phänotyp Leistungsaspekte des WMS-R

4.3. Assoziation der Polymorphismen mit den Subtests des WMS-R

Für die 20 untersuchten Polymorphismen des *FOXP2*- Gens konnten Assoziationen zu den Leistungen der Untertests der WMS-R bei insgesamt sechs der 13 Untertests identifiziert werden. Dabei handelt es sich um die Subtests Figurales Gedächtnis, Logisches Gedächtnis, Visuelle Paarerkenung I, Verbale Paarerkenung I, Logisches Gedächtnis II und Verbale Paarerkenung II. Nachfolgend sind nur die Subtests aufgeführt, bei denen sich auch signifikante Assoziationen feststellen ließen. Die Assoziation zwischen den kognitiven Leistungen und den Polymorphismen im *FOXP2*- Gen wurde mittels logistischer Regression für die Subtests des WMS-R bestimmt.

4.3.1 Figurales Gedächtnis

Bei drei der 20 untersuchten Polymorphismen konnten Assoziationen zum Subtest Figurales Gedächtnis identifiziert werden (Tabelle 16). Dabei waren für rs1852469 ($p=0,026$) und für rs1005958 ($p=0,037$) jeweils der Genotyp TT und für rs4236599 ($p=0,032$) der Genotyp CC mit besseren Leistungen assoziiert. Für rs10269986 ($p=0,084$) zeigte der Genotyp AA, für rs1229760 ($p=0,061$) der Genotyp TT und für rs12705966 ($p=0,055$) der Genotyp GG einen Trend zu besseren Leistungen.

Tabelle 16: Assoziation der 20 Polymorphismen des *FOXP2*- Gens mit dem Figuralen Gedächtnis

SNP	Effektallel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardabweichung
rs7795397	A	0,442	-0,057	0,074
rs1852469	A	0,026	-0,367	0,164
rs10486026	C	0,899	0,011	0,090
rs10228494	C	0,761	0,023	0,074
rs10262103	C	0,847	0,014	0,075
rs17372022	G	0,706	0,034	0,090
rs2106900	A	0,689	-0,030	0,075
rs10266297	C	0,882	0,011	0,076
rs2396753	C	0,990	0,001	0,076
rs6969376	G	0,848	0,014	0,075
rs10269986	A	0,084	0,129	0,074
rs1229760	T	0,061	0,146	0,078
rs12705966	G	0,055	0,150	0,078
rs2061183	C	0,485	0,084	0,120
rs1456029	G	0,178	-0,113	0,084
rs1456031	T	0,185	0,098	0,074
rs1005958	C	0,037	-0,155	0,074
rs10953766	A	0,417	0,060	0,074
rs4236599	T	0,032	-0,160	0,074
rs1058335	T	0,351	0,087	0,093

4.3.2 Logisches Gedächtnis I

Bei dem Subtest Logisches Gedächtnis I zeigten sich Assoziationen für sieben der 20 untersuchten Polymorphismen. Für drei Polymorphismen bestand lediglich ein Trend (Tabelle 17). Mit besseren Testergebnissen waren für rs2106900 ($p=0,026$) der Genotyp GG, für rs10269986 ($p=0,006$) der Genotyp AA, für rs1229760 ($p=0,047$) der Genotyp TT, für rs12705966 ($p=0,024$) der Genotyp GG, für rs1456031 ($p=0,040$) der Genotyp TT, für rs1005958 ($p=0,018$) der Genotyp TT und für rs4236599 ($p=0,013$) der Genotyp CC assoziiert. Für rs10266297 ($p=0,054$) zeigte der Genotyp CC, für rs6969376 ($p=0,098$) der Genotyp GG und für rs10953766 ($p=0,069$) der Genotyp AA einen Trend zu besseren Leistungen.

Tabelle 17: Assoziation der 20 Polymorphismen des *FOXP2*- Gens mit dem Logischen Gedächtnis I

SNP	Effektallel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardabweichung
rs7795397	A	0,125	-0,526	0,342
rs1852469	A	0,956	-0,042	0,761
rs10486026	C	0,528	-0,263	0,416
rs10228494	C	0,526	0,217	0,342
rs10262103	C	0,507	0,229	0,345
rs17372022	G	0,170	-0,568	0,414
rs2106900	A	0,026	-0,771	0,346
rs10266297	C	0,054	0,678	0,351
rs2396753	C	0,142	0,513	0,348
rs6969376	G	0,098	0,572	0,346
rs10269986	A	0,006	0,943	0,341
rs1229760	T	0,047	0,716	0,359
rs12705966	G	0,024	0,818	0,361
rs2061183	C	0,126	0,844	0,551
rs1456029	G	0,603	0,201	0,387
rs1456031	T	0,040	0,711	0,345
rs1005958	C	0,018	-0,811	0,343
rs10953766	A	0,069	0,624	0,343
rs4236599	T	0,013	-0,859	0,344
rs1058335	T	0,987	0,007	0,427

4.3.3 Visuelle Paarerkenung I

Bei drei der untersuchten 20 Polymorphismen konnten Assoziationen zum Subtest Visuelle Paarerkenung identifiziert werden. Für zwei Polymorphismen zeigte sich ein Trend (Tabelle 18). Für rs10269986 ($p=0,034$) zeigte der Genotyp AA, für rs1229760 ($p=0,008$) der Genotyp TT und für rs12705966 ($p=0,009$) der Genotyp GG eine Assoziation mit besseren Werten. Für die Polymorphismen rs10266297 ($p=0,088$) zeigte der Genotyp CC und für rs1456031 ($p=0,091$) der Genotyp TT einen Trend zu besseren Ergebnissen.

Tabelle 18: Assoziation der 20 Polymorphismen des *FOXP2*- Gens mit Visueller Paarerkennung I

SNP	Effektallel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardabweichung
rs7795397	A	0,395	-0,143	0,167
rs1852469	A	0,109	-0,597	0,372
rs10486026	C	0,990	-0,003	0,204
rs10228494	C	0,230	0,202	0,168
rs10262103	C	0,264	0,189	0,169
rs17372022	G	0,927	-0,019	0,204
rs2106900	A	0,217	-0,211	0,171
rs10266297	C	0,088	0,293	0,172
rs2396753	C	0,166	0,236	0,171
rs6969376	G	0,150	0,245	0,170
rs10269986	A	0,034	0,359	0,169
rs1229760	T	0,008	0,467	0,176
rs12705966	G	0,009	0,461	0,176
rs2061183	C	0,622	-0,134	0,272
rs1456029	G	0,163	0,266	0,190
rs1456031	T	0,091	0,284	0,168
rs1005958	C	0,202	-0,216	0,169
rs10953766	A	0,317	0,168	0,168
rs4236599	T	0,119	-0,262	0,168
rs1058335	T	0,773	-0,061	0,211

4.3.4 Verbale Paarerkennung I

In diesem Subtest konnten für neun der 20 untersuchten Polymorphismen Assoziationen zur Verbalen Paarerkennung identifiziert werden. Bei einem Polymorphismus zeigte sich ein Trend (Tabelle 19). Dabei waren der Genotyp CC bei rs10228494 ($p=0,042$) und bei rs10262103 ($p=0,030$), der Genotyp GG bei rs2106900 ($p=0,032$), der Genotyp CC bei rs10266297 ($p=0,003$) und bei rs2396753 ($p=0,008$), der Genotyp GG bei rs6969376 ($p=0,007$), der Genotyp AA bei rs10269986 ($p=0,031$), der Genotyp TT bei rs1229760 ($p=0,002$) und der Genotyp GG bei rs12705966 ($p=0,001$) mit höheren Ergebnissen assoziiert. Für rs7795397 zeigte der Genotyp TT einen Trend zu besseren Leistungen.

Tabelle 19: Assoziation der 20 Polymorphismen des *FOXP2*- Gens mit Verbaler Paarerkennung I

SNP	Effektallel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardabweichung
rs7795397	A	0,098	-0,217	0,131
rs1852469	A	0,592	-0,156	0,291
rs10486026	C	0,973	0,005	0,160
rs10228494	C	0,042	0,265	0,130
rs10262103	C	0,030	0,288	0,132
rs17372022	G	0,933	0,013	0,160
rs2106900	A	0,032	-0,286	0,133
rs10266297	C	0,003	0,399	0,134
rs2396753	C	0,008	0,356	0,133
rs6969376	G	0,007	0,358	0,133
rs10269986	A	0,031	0,282	0,131
rs1229760	T	0,002	0,420	0,137
rs12705966	G	0,001	0,443	0,138
rs2061183	C	0,488	-0,147	0,212
rs1456029	G	0,768	0,044	0,149
rs1456031	T	0,911	0,015	0,132
rs1005958	C	0,619	-0,066	0,132
rs10953766	A	0,576	0,073	0,131
rs4236599	T	0,424	-0,106	0,132
rs1058335	T	0,944	-0,012	0,165

4.3.5 Logisches Gedächtnis II

Bei diesem Subtest konnten für drei der untersuchten Polymorphismen Assoziationen identifiziert werden. Für zwei Polymorphismen zeigt sich ein Trend (Tabelle 20). Mit besseren Leistungen waren für rs10269986 ($p=0,021$) der Genotyp AA, für rs1005958 ($p=0,022$) der Genotyp TT und für rs4236599 ($p=0,011$) der Genotyp CC assoziiert. Für rs2061183 ($p=0,074$) zeigte der Genotyp CC und für rs1456031 ($p=0,081$) der Genotyp TT einen Trend zu besseren Leistungen.

Tabelle 20: Assoziation der 20 Polymorphismen des *FOXP2*- Gens mit Logischem Gedächtnis II

SNP	Effektallel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardabweichung
rs7795397	A	0,243	-0,455	0,389
rs1852469	A	0,514	-0,564	0,863
rs10486026	C	0,730	-0,163	0,472
rs10228494	C	0,948	-0,025	0,389
rs10262103	C	0,982	-0,009	0,392
rs17372022	G	0,468	-0,342	0,470
rs2106900	A	0,237	-0,467	0,394
rs10266297	C	0,462	0,294	0,400
rs2396753	C	0,883	0,058	0,396
rs6969376	G	0,712	0,145	0,393
rs10269986	A	0,021	0,895	0,388
rs1229760	T	0,137	0,607	0,408
rs12705966	G	0,106	0,663	0,410
rs2061183	C	0,074	1,119	0,627
rs1456029	G	0,427	-0,349	0,439
rs1456031	T	0,081	0,682	0,391
rs1005958	C	0,022	-0,893	0,389
rs10953766	A	0,150	0,562	0,389
rs4236599	T	0,011	-0,993	0,390
rs1058335	T	0,883	0,071	0,486

4.3.6 Verbale Paarerkenung II

Bei diesem Subtest konnten für zehn der 20 untersuchten Polymorphismen Assoziationen zur Verbalen Paarerkenung II identifiziert werden. Ein Polymorphismus zeigte einen Trend (Tabelle 21). Für rs7795397 ($p=0,035$) war der Genotyp TT, für rs10228494 ($p=0,034$) und für rs10262103 ($p=0,046$) der Genotyp CC, für rs2106900 ($p=0,010$) der Genotyp GG, für rs10266297 ($p=0,009$) und für rs2396753 ($p=0,015$) der Genotyp CC, für rs6969376 ($p=0,014$) der Genotyp GG, für rs10269986 ($p=0,003$) der Genotyp AA, für rs1229760 ($p=0,004$) der Genotyp TT und für rs12705966 ($p=0,002$) der Genotyp GG mit besseren Leistungen assoziiert. Bei rs10953766 zeigte der Genotyp AA einen Trend zu höherer Ergebnissen.

Tabelle 21: Assoziation der 20 Polymorphismen des *FOXP2*- Gens Verbaler Paarerkennung II

SNP	Effektallel	p-Wert	Regressionskoeffizient	Standardabweichung
rs7795397	A	0,035	-0,078	0,037
rs1852469	A	0,701	-0,032	0,083
rs10486026	C	0,938	0,004	0,045
rs10228494	C	0,034	0,079	0,037
rs10262103	C	0,046	0,075	0,038
rs17372022	G	0,698	0,018	0,046
rs2106900	A	0,010	-0,097	0,038
rs10266297	C	0,009	0,099	0,038
rs2396753	C	0,015	0,093	0,038
rs6969376	G	0,014	0,093	0,038
rs10269986	A	0,003	0,109	0,037
rs1229760	T	0,004	0,114	0,039
rs12705966	G	0,002	0,120	0,039
rs2061183	C	0,779	0,017	0,060
rs1456029	G	0,395	0,036	0,042
rs1456031	T	0,156	0,053	0,038
rs1005958	C	0,170	-0,052	0,038
rs10953766	A	0,089	0,064	0,037
rs4236599	T	0,112	-0,059	0,037
rs1058335	T	0,617	0,023	0,047

4.3.7 Zusammenfassung der Subtests des WMS-R

In Abbildung 8 sind die p-Werte der 20 SNPs für die sechs Subtests Figurales Gedächtnis, Logisches Gedächtnis, Visuelle Paarerkennung I, Verbale Paarerkennung I, Logisches Gedächtnis II und Verbale Paarerkennung II grafisch zusammengefasst. Die Anordnung der SNPs von links nach rechts entspricht dabei der genomischen Lage von 5' nach 3'. Das Signifikanzniveau von $p < 0.05$ und der Trend von $p < 0.1$ wurden als durchgehende Linien dargestellt (Abbildung 8). Zur besseren Übersicht sind die p-Werte logarithmisch (\log_{10}) dargestellt.

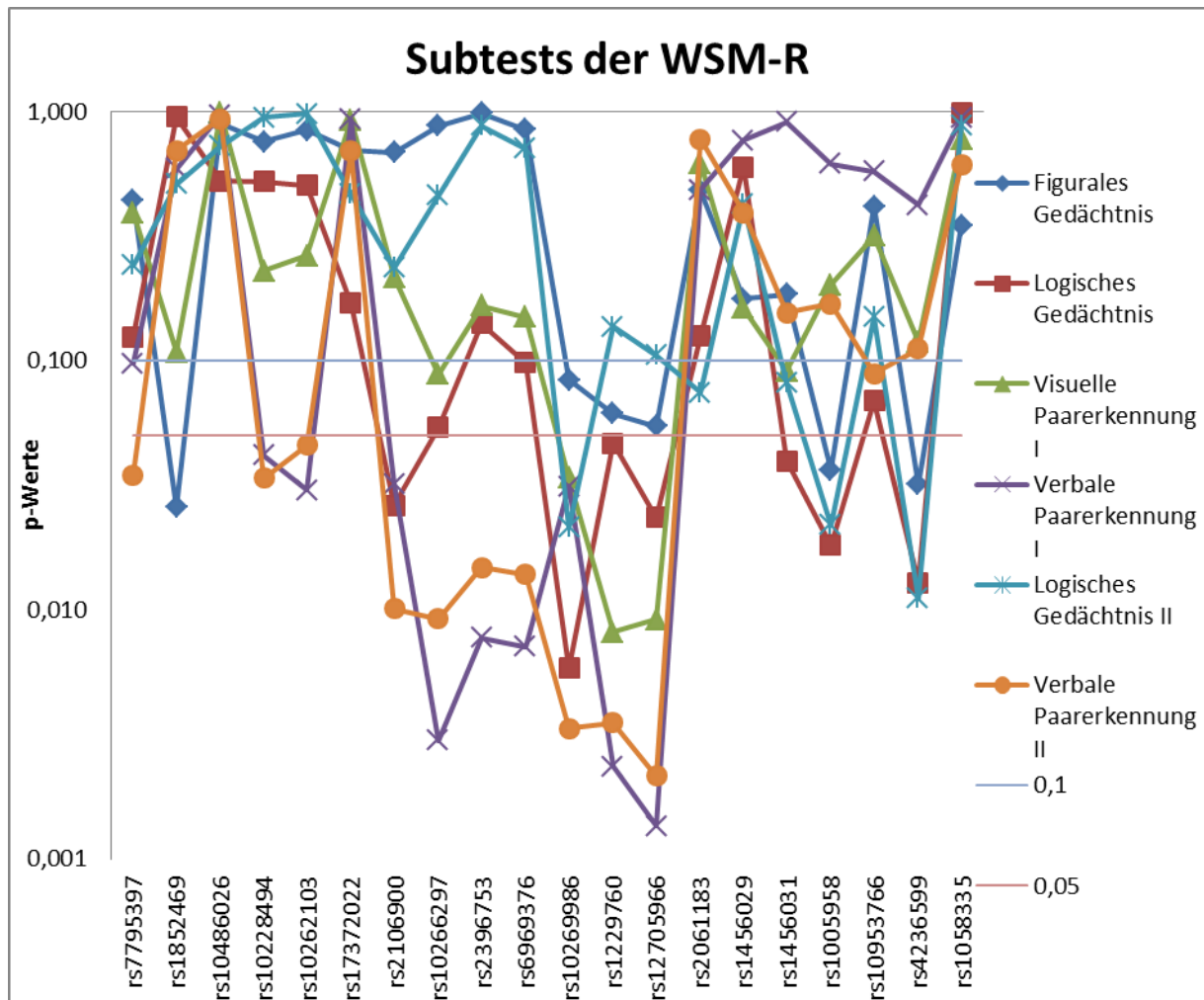


Abbildung 8: Assoziation der Effektallele zum Phänotyp Subtests des WMS-R

4.4 Haplotypen des *FOXP2*- Gens

Die Häufigkeit der gemeinsamen Vererbung bestimmter Allele eines Gens steigt proportional mit ihrer physikalischen Nähe zueinander, da die Wahrscheinlichkeit von Rekombinationsprozessen desto geringer wird, je enger die Genorte benachbart sind. Diese gemeinsam vererbten Allele liegen dann im Kopplungsungleichgewicht (LD = Linkage Disequilibrium). Gebiete mit erhöhtem Kopplungsungleichgewicht werden auch als Haplotypen- oder LD-Blöcke bezeichnet.

4.4.1 LD- Blockstruktur der 20 Polymorphismen des *FOXP2*- Gens

Mittels Haploview (Barrett et al., 2005) wurden für die Gesamtstichprobe drei LD-Blöcke identifiziert. Block 1 deckt mit den zehn SNPs rs7795397, rs1852469, rs10486026, rs10228494, rs10262103, rs17372022, rs2106900, rs10266297, rs2396753 und rs6969376 einen 113 Kilobasenpaare (kbp) großen Bereich ab. Block 2 umfasst mit den vier SNPs rs10269986, rs1229760, rs12705966 und rs2061183 einen 46 kbp großen Bereich. Als Letzter beinhaltet Block 3 mit den fünf SNPs rs1456031, rs1005958, rs10953766, rs4236599 und rs1058335 einen Bereich von 37kbp Größe (Abbildung 9). SNP rs1456029, in der Abbildung 9 auch mit der Nummer 15 versehen, konnte keinem LD-Block zugeordnet werden.

LD-Block 1 bestand aus den acht Haplotypen mit den Allelsequenzen TTTCCTGCCG, ATTGATATAA, ATCGAGATAA, TTTGATGTAA, TATCCTGCCG, TTTCCGATAA, TTTGATATAA und ATCGATATAA. Block 2 schloss drei Haplotypen mit den Allelsequenzen GCAG, ATGG und ACAC mit ein. Block 3 beinhaltete fünf Haplotypen mit den Allelsequenzen CCGTC, TTACC, TTA CT, CTGCC und TTGCC.

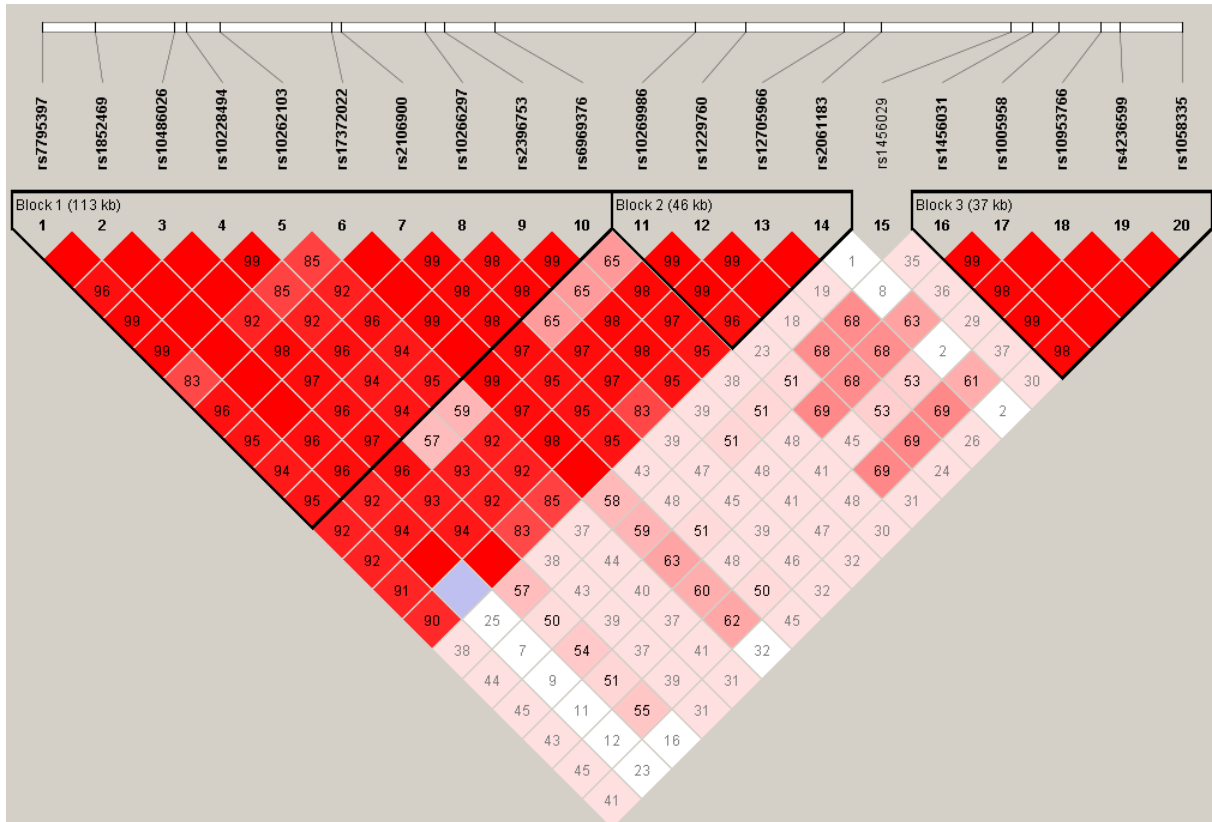


Abbildung 9: LD-Blockstruktur der untersuchten Polymorphismen des *FOXP2*- Gens in der Gesamtstichprobe. Die Zahl in den Rauten gibt den zu den jeweiligen SNP Paaren gehörigen D'-Wert an. Rauten ohne Zahl weisen einen D'-Wert von 100 auf.

4.4.2 Haplotypenanalyse der Leistungsaspekte des WMS-R

4.4.2.1 Verbales Gedächtnis

Für den Phänotyp Verbales Gedächtnis zeigten Träger des Haplotypen ATTGATATAA (LD-Block 1) signifikant niedrigere Werte (score=-2,142; p=0,035) im Vergleich zu allen anderen Trägern. Ebenso erbrachten im selben Leistungsaspekt Träger des Haplotypen GCAG (LD-Block 2) signifikant niedrigere Werte (score=-3,050; p=0,001). Die Träger des bis auf den letzten SNP komplementären Haplotypen ATGG zeigten signifikant höhere Werte (score=2,162; p=0,035). Bei den Trägern des Haplotypen ACAC ergab sich ein Trend zu höheren Wert (score=1,827; p=0,074) verglichen mit Haplotyp GCAG. Träger des Haplotypen CCGTC (LD-Block 3) zeigten wiederum signifikant niedrigere Werte (score=-2,272; p=0,026) im Vergleich zu allen anderen Trägern (Tabelle 22).

Tabelle 22 : Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Verbales Gedächtnis

Verbales Gedächtnis					
LD-Block	Haplo-typ	Fre-quenz	Haplotyp-Score	sim. P-Wert	SNPs
1	ATTGA TATAA	0,214	-2,142	0,035	rs7795397,rs1852469,rs10486026,rs10228494, rs10262103,rs17372022,rs2106900,rs10266297 ,rs2396753,rs6969376
2	GCAG	0,528	-3,050	0,001	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ATGG	0,363	2,162	0,035	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ACAC	0,104	1,827	0,074	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
3	CCGTC	0,442	-2,272	0,026	rs1456031,rs1005958,rs10953766,rs4236599, rs1058335

4.4.2.2 Visuelles Gedächtnis

Für den Phänotyp Visuelles Gedächtnis zeigten Träger des Haplotypen TTTGATATAA (LD-Block 1) signifikant niedrigere Werte (score=-2,059; p=0,049) verglichen mit allen anderen Trägern. Ebenso erbrachten Träger des Haplotypen GCAG (LD-Block 2) signifikant niedrigere Werte (score=-2,135; p=0,030). Träger des bis auf den letzten SNP komplementären Haplotypen ATGG wiesen wiederum signifikant höhere Werte (score=2,284; p=0,025) auf (Tabelle 23).

Tabelle 23: Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Visuelles Gedächtnis

Visuelles Gedächtnis					
LD-Block	Haplotyp	Frequenz	Haplotyp-Score	sim. P-Wert	SNPs
1	TTTGATATAA	0,011	-2,059	0,049	rs7795397,rs1852469,rs10486026,rs10228494,rs10262103,rs17372022,rs2106900,rs10266297,rs2396753,rs6969376
2	GCAG	0,528	-2,135	0,030	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ATGG	0,363	2,284	0,025	
	ACAC	0,104	0,472	0,629	

4.4.2.3 Allgemeines Gedächtnis

Auch für den Phänotyp Allgemeines Gedächtnis, bestehend aus den Leistungsaspekten Verbales und Visuelles Gedächtnis, erbrachten Träger des Haplotypen ATTGATATAA (LD-Block 1) im Vergleich mit allen anderen Trägern signifikant niedrigere Werte (score=-2,374; p=0,017). Ebenso zeigten Träger des Haplotypen GCAG (LD-Block 2) signifikant niedrigere Werte (score=-3,222; p=0,001), dahingegen erbrachten Träger des bis auf den letzten SNP dazu komplementären Haplotypen ATGG signifikant höhere Werte (score=2,583; p=0,009). Träger des letzte Haplotyps ACAC dieses LD-Blocks zeigte keinen signifikanten Werte (score=1,617; p=0,109). Wiederum signifikant niedrigere Werte (score=-2,251; p=0,021) erzielten Träger des Haplotypen CCGTC (LD-Block 3) verglichen mit allen anderen Haplotypen dieses LD-Blocks (Tabelle 24).

Tabelle 24: Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Allgemeines Gedächtnis

Allgemeines Gedächtnis					
LD-Block	Haplotyp	Frequenz	Haplotyp-Score	sim. P-Wert	SNPs
1	ATTGATATAA	0,214	-2,374	0,017	rs7795397,rs1852469,rs10486026,rs10228494,rs10262103,rs17372022,rs2106900,rs10266297,rs2396753,rs6969376
2	GCAG	0,528	-3,222	0,001	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ATGG	0,363	2,583	0,009	
	ACAC	0,104	1,617	0,109	
3	CCGTC	0,442	-2,251	0,021	rs1456031,rs1005958,rs10953766,rs4236599,rs1058335

4.4.2.4 Aufmerksamkeit und Konzentration

Für den Phänotyp Aufmerksamkeit und Konzentration zeigten lediglich Träger des Haplotypen ATCGAGATAA (LD-Block 1) signifikant höhere Werte (score=2,480; $p=0,009$) im Vergleich mit allen anderen Trägern, die Träger des Haplotypen ATTGATATAA einen Trend zu niedrigeren Werten (score=-1,611; $p=0,095$) (Tabelle 25).

Tabelle 25: Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Aufmerksamkeit und Konzentration

Aufmerksamkeit und Konzentration					
LD-Block	Haplotyp	Frequenz	Haplotyp-Score	sim. P-Wert	SNPs
1	ATTGATATAA	0,214	-1,611	0,095	rs7795397,rs1852469,rs10486026,rs10228494,rs10262103,rs17372022,rs2106900,rs10266297,rs2396753,rs6969376
	ATCGAGATAA	0,193	2,480	0,009	

4.4.2.5 Verzögerte Wiedergabe

Träger des Haplotypen ATTGATATAA (LD-Block 1) erbrachten für den Phänotyp Verzögerte Wiedergabe verglichen mit allen anderen Trägern signifikant niedrigere Werte (score=-2,464; $p=0,015$). Auch die Träger des Haplotypen GCAG (LD-Block 2) zeigten signifikant niedrigere Werte (score=-2,966; $p=0,004$), während Träger des Haplotypen ATGG signifikant höhere Werte (score=2,100; $p=0,038$) erbrachten. Einen Trend zu intermediären Werten (score=1,910; $p=0,057$) erzielten Träger des Haplotypen ACAC. Wiederum signifikant niedrigere Werte (score=-1,915; $p=0,048$) im Vergleich mit allen anderen Trägern wiesen Träger des Haplotypen CCGTC (LD-Block 3) auf (Tabelle 26).

Tabelle 26: Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Verzögerte Wiedergabe

Verzögertes Wiedergabe					
LD-Block	Haplo-typ	Fre-quenz	Haplotyp-Score	sim. P-Wert	SNPs
1	ATTGA TATAA	0,214	-2,464	0,015	rs7795397,rs1852469,rs10486026,rs10228494,rs10262103,rs17372022,rs2106900,rs10266297,rs2396753,rs6969376
2	GCAG	0,528	-2,966	0,004	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ATGG	0,363	2,100	0,038	
	ACAC	0,104	1,910	0,057	
3	CCGTC	0,442	-1,915	0,048	rs1456031,rs1005958,rs10953766,rs4236599,rs1058335

4.4.3 Haplotypenanalyse der Subtests des WMS-R

Nachdem sich bei den Leistungsaspekten der WMS-R einige signifikante Ergebnisse präsentierten, konnten auch bei den Subtests der WMS-R, woraus die Leistungsaspekte bestehen, zahlreiche signifikante Werte identifiziert werden. Es ergaben sich jedoch nicht für jeden Subtest und Haplotypen signifikante Ergebnisse. Im Folgenden wird nur auf die Subtests eingegangen, die signifikante Assoziationen zwischen Subtest und Haplotyp zeigten.

4.4.3.1 Figurales Gedächtnis

Für den Phänotyp Figurales Gedächtnis zeigten Träger des Haplotypen TATCCTGCCG (LD-Block 1) signifikant geringere Werte (score=-2,657; p=0,007) verglichen mit allen anderen Trägern. Genauso erzielten Träger des Haplotypen GCAG (LD-Block 2) signifikant niedrigere Werte (score=-2,151; p=0,025). Bei den Trägern des Haplotypen ATGG zeigte sich ein Trend zu höheren Werten (score=1,691; p=0,078). Wohingegen sich bei Trägern des Haplotypen ACAC keine signifikanten Werte präsentierten. Wiederum signifikant niedrigere Werte (score=-2,203; p=0,030) zeigten Träger des Haplotypen CCGTC (LD-Block 3) (Tabelle 27).

Tabelle 27: Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Figurales Gedächtnis

Figurales Gedächtnis					
LD-Block	Haplo- typ	Fre- quenz	Haplotyp- Score	sim. P- Wert	SNPs
1	TATCCT GCCG	0,046	-2,657	0,007	rs7795397,rs1852469,rs10486026,rs10228494, rs10262103,rs17372022,rs2106900,rs10266297 ,rs2396753,rs6969376
2	GCAG	0,527	-2,151	0,025	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ATGG	0,364	1,691	0,078	
	ACAC	0,104	1,086	0,272	
3	CCGTC	0,443	-2,203	0,030	rs1456031,rs1005958,rs10953766,rs4236599, rs1058335

4.4.3.2 Logisches Gedächtnis I

Für den Phänotyp Logisches Gedächtnis I zeigten Träger des Haplotypen GCAG (LD-Block 2) signifikant niedrigere Werte (score=-2,851; p=0,003), wohingegen Träger des Haplotypen ACAC signifikant höhere Werte (score=2,225; p=0,017) präsentierten. Träger des Haplotypen ATGG ließen einen Trend zu intermediären Werten (score=1,707; p=0,087) erkennen. Signifikant niedrigere Ergebnisse (score=-2,368; p=0,019) erbrachten Träger des Haplotypen CCGTC (LD-Block 3) verglichen mit allen anderen Trägern (Tabelle 28).

Tabelle 28: Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Logisches Gedächtnis I

Logisches Gedächtnis I					
LD-Block	Haplotyp	Frequenz	Haplotyp-Score	sim. P-Wert	SNPs
2	GCAG	0,527	-2,851	0,003	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ATGG	0,364	1,707	0,087	
	ACAC	0,104	2,225	0,017	
3	CCGTC	0,443	-2,368	0,019	rs1456031,rs1005958,rs10953766,rs4236599, rs1058335

4.4.3.3 Visuelle Paarerkenkung I

Träger des Haplotypen TTTGATATAA (LD-Block 1) zeigten verglichen mit allen anderen Trägern für den Phänotyp Visuelle Paarerkenkung I signifikant niedrigere Werte (score=-2,218; p=0,024). Ebenso präsentierten Träger des Haplotypen GCAG (LD-Block 2) signifikant niedrigere Werte (score=-2,053; p=0,039), während Träger

des Haplotypen ATGG signifikant höhere Werte (score=2,353; $p=0,017$) erbrachten. Für Träger des dritten Haplotypen dieses LD-Blocks zeigten sich keine signifikanten Werte (Tabelle 29).

Tabelle 29: Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Visuelle Paarerkennung I

Visuelle Paarerkennung I					
LD-Block	Haplo-typ	Fre-quenz	Haplotyp-Score	sim. P-Wert	SNPs
1	TTTGAT ATAA	0,011	-2,218	0,024	rs7795397,rs1852469,rs10486026,rs10228494, rs10262103,rs17372022,rs2106900,rs10266297 ,rs2396753,rs6969376
2	GCAG	0,527	-2,053	0,039	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ATGG	0,364	2,353	0,017	
	ACAC	0,104	-0,001	1,000	

4.4.3.4 Verbale Paarerkennung I

Für den Phänotyp Verbale Paarerkennung I zeigten Träger des Haplotypen TTTCCTGCCG (LD-Block 1) signifikant höhere Werte (score=2,543; $p=0,012$), wohingegen Träger des Haplotypen ATTGATATAA signifikant niedrigere Werte (score=-2,411; $p=0,016$) erbrachten. Ebenso signifikant niedrigere Werte (score=-2,466; $p=0,017$) zeigten sich für Träger des Haplotypen GCAG (LD-Block 2), während Träger des Haplotypen ATGG signifikant höhere Werte (score=2,820; $p=0,009$) erbrachten. Träger des dritten Haplotypen dieses LD-Blocks wiesen keine signifikanten Werte auf (Tabelle 30).

Tabelle 30: Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Verbale Paarerkennung I

Verbale Paarerkennung I					
LD-Block	Haplo-typ	Fre-quenz	Haplotyp-Score	sim. P-Wert	SNPs
1	TTTCCT GCCG	0,379	2,543	0,012	rs7795397,rs1852469,rs10486026,rs10228494, rs10262103,rs17372022,rs2106900,rs10266297 ,rs2396753,rs6969376
	ATTGA TATAA	0,214	-2,411	0,016	
2	GCAG	0,527	-2,466	0,017	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ATGG	0,364	2,820	0,009	
	ACAC	0,104	-0,349	0,731	

4.4.3.5 Logisches Gedächtnis II

Träger des Haplotypen GCAG (LD-Block 2) erbrachten für den Phänotyp Logisches Gedächtnis II signifikant niedrigere Werte (score=-2,393; p=0,013), während Träger des Haplotypen ACAC signifikant höhere Werte (score=2,226; p=0,022) zeigten. Für Träger des Haplotypen ATGG konnte keine Signifikanz identifiziert werden. Wiederum signifikant niedrigere Werte (score=-2,351; p=0,018) präsentierten Träger des Haplotypen CCGTC (LD-Block 3) im Vergleich zu allen anderen Trägern (Tabelle 31).

Tabelle 31: Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Logisches Gedächtnis II

Logisches Gedächtnis II					
LD-Block	Haplo-typ	Frequenz	Haplotyp-Score	sim. P-Wert	SNPs
2	GCAG	0,527	-2,393	0,013	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ATGG	0,364	1,128	0,266	
	ACAC	0,104	2,226	0,022	
3	CCGTC	0,443	-2,351	0,018	rs1456031,rs1005958,rs10953766,rs4236599,rs1058335

4.4.3.6 Verbale Paarerkenkung II

Für den Phänotyp Verbale Paarerkenkung II zeigten Träger des Haplotypen ATTGATATAA (LD-Block 1) signifikant niedrigere Werte (score=-3,483; p=0,001) im Vergleich zu allen anderen Trägern. Wiederum signifikant niedrigere Werte (score=-2,906; p=0,002) präsentierten Träger des Haplotypen GCAG (LD-Block 2), während Träger des bis auf den letzten SNP komplementären Haplotypen ATGG signifikant höhere Werte (score=2,696; p=0,004) erzielten. Träger des dritten Haplotypen ACAC dieses LD-Blocks zeigten keine Signifikanz (Tabelle 32).

Tabelle 32: Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Verbale Paarererkennung II

Verbale Paarererkennung II					
LD-Block	Haplo-typ	Fre-quenz	Haplotyp-Score	sim. P-Wert	SNPs
1	ATTGA TATAA	0,214	-3,483	0,001	rs7795397,rs1852469,rs10486026,rs10228494,rs10262103,rs17372022,rs2106900,rs10266297,rs2396753,rs6969376
2	GCAG	0,527	-2,906	0,002	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ATGG	0,364	2,696	0,004	
	ACAC	0,104	0,586	0,556	

4.4.3.7 Visuelle Wiedergabe II

Träger des Haplotypen ATTGATATAA (LD-Block 1) zeigten für den Phänotyp Visuelle Wiedergabe II verglichen mit allen anderen Trägern signifikant niedrigere Werte (score=-2,445; p=0,012). Ebenso erbrachten Träger des Haplotypen GCAG (LD-Block 2) signifikant niedrigere Werte (score=-2,096; p=0,030), die Träger des Haplotypen ATGG zeigten einen Trend zu höheren Werten (score=1,743; p=0,079). Für die Träger des Haplotypen ACAC konnte keine Signifikanz identifiziert werden (Tabelle 33).

Tabelle 33: : Assoziation der Haplotypen mit dem Phänotyp Visuelle Wiedergabe II

Visuelle Wiedergabe II					
LD-Block	Haplo-typ	Fre-quenz	Haplotyp-Score	sim. P-Wert	SNPs
1	ATTGA TATAA	0,214	-2,445	0,012	rs7795397,rs1852469,rs10486026,rs10228494,rs10262103,rs17372022,rs2106900,rs10266297,rs2396753,rs6969376
2	GCAG	0,527	-2,096	0,030	rs10269986,rs1229760,rs12705966,rs2061183
	ATGG	0,364	1,743	0,079	
	ACAC	0,104	1,191	0,244	

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht einen möglichen Einfluss 20 genetischer Varianten im *FOXP2*- Gen auf Gedächtnisleistungen in Form einer Assoziationsstudie. Die Resultate beziehen sich auf eine Studienpopulation bestehend aus schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Bezüglich der Gedächtnisleistungen zeigten sich Unterschiede bei der Gesamtstudienpopulation.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde die Assoziation zwischen 20 SNPs des *FOXP2*- Gens und der Gedächtnisleistung untersucht. Zur Beurteilung der Gedächtnisleistung wurde die revidierte Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS-R) verwendet. Dabei konnten für einige SNPs sowie Haplotypen in den Subtests sowie Leistungsaspekten der WSM-R zahlreiche signifikante Unterschiede und Trends erhoben werden.

Zur besseren Übersicht werden nachfolgend die signifikanten Assoziationen der SNPs nach ihrer Zugehörigkeit zu den jeweiligen drei LD-Blöcken mit den Gedächtnisleistungen beginnend bei den Subtests gefolgt von den Leistungsaspekten dargestellt.

Der zu keinem LD-Block zugehörige SNP rs1456029 zeigte in keinem Subtest und in keinem Leistungsaspekt signifikante Assoziationen.

LD-Block 2 umfasst die vier SNPs rs10269986, rs1229760, rs12705966 und rs2061183. Im Subtest Verbale Paarerkenntnis I waren die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T sowie rs12705966G mit signifikant besseren Leistungen assoziiert. Dementsprechend war der Haplotyp **ATGG** mit signifikant besseren, der Haplotyp GCAG mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert. Im Subtest Logisches Gedächtnis I waren wiederum die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T sowie rs12705966G mit signifikant besseren Leistungen assoziiert. In diesem Subtest war jedoch der Haplotyp **ACAC** mit signifikant besseren, der Haplotyp GCAG wiederum mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert. Im Leistungsaspekt Verbales Gedächtnis, bestehend aus den beiden zuvor genannten Subtests, waren auch wieder die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T sowie

rs12705966G mit signifikant besseren Leistungen assoziiert. Dementsprechend war der Haplotyp ATGG mit signifikant besseren, der Haplotyp GCAG mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert.

Im Subtest Visuelle Paarerkennung I waren die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T sowie rs12705966G mit signifikant besseren Leistungen assoziiert. Dementsprechend war der Haplotyp **ATGG** mit signifikant besseren, der Haplotyp GCAG mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert. Im Subtest Figurales Gedächtnis waren die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T sowie rs12705966G mit signifikant besseren Leistungen assoziiert. Hier zeigte sich lediglich der Haplotyp GCAG mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert. Im Leistungsaspekt Visuelles Gedächtnis, bestehend u.a. aus den Subtests Visuelle Paarerkennung I und Figurales Gedächtnis, zeigte sich das gleiche Bild wie bei dem Verbalen Gedächtnis. Die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T sowie rs12705966G waren mit signifikant besseren Leistungen assoziiert. Dementsprechend war der Haplotyp **ATGG** mit signifikant besseren, der Haplotyp GCAG mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert. Diese Assoziationen setzen sich in dem Leistungsaspekt Allgemeines Gedächtnis, bestehend aus den Leistungsaspekten Verbales und Visuelles Gedächtnis, fort. Auch hier waren die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T sowie rs12705966G mit signifikant besseren Leistungen assoziiert und der Haplotyp ATGG mit signifikant besseren, der Haplotyp GCAG mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert. Bemerkenswert ist, dass die Allele der ersten drei SNPs rs10269986A, rs1229760T sowie rs12705966G des LD-Block 2 in den Subtests Verbale Paarerkennung I, Logisches Gedächtnis I, Figurales Gedächtnis sowie Visuelle Paarerkennung I mit signifikant besseren Leistungen und die Allele der ersten drei SNPs rs10269986G, rs1229760C sowie rs12705966A mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert waren. Die signifikant schlechteren bzw. besseren Leistungen setzten sich in die Leistungsaspekte Verbales, Visuelles sowie Allgemeines Gedächtnis, die aus den zuvor genannten Subtests bestehen, fort. Die signifikant schlechteren bzw. besseren Leistungen der einzelnen SNPs setzten sich in den Haplotypen fort. Der Haplotyp GCAG war dementsprechend in zuvor genannten Subtests und Leistungsaspekten mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert. Der Haplotyp ATGG war bis auf die Subtests Logisches Gedächtnis I sowie Figurales Gedächtnis mit signifikant

besseren Leistungen assoziiert. Auch hier lassen sich signifikant bessere bzw. schlechtere Leistungen von den Subtests über die Leistungsaspekte nachverfolgen. Signifikant bessere bzw. schlechtere Leistungen der einzelnen SNPs setzten sich über die Haplotypen von den Subtests in die Leistungsaspekte fort.

Ein ähnliches Bild zeichnet sich auch für den Subtest Verbale Paarerkennung II ab. Auch in diesem Subtest waren die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T sowie rs12705966G mit signifikant besseren Leistungen assoziiert und der Haplotyp **ATGG** mit signifikant besseren, der Haplotyp GCAG mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert. Im Subtest Visuelle Wiedergabe II war lediglich der Haplotyp GCAG mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert. Im Leistungsaspekt Verzögerte Wiedergabe, aus u.a. oben genannten Subtest zusammengesetzt, zeigten sich wieder die gleichen Assoziationen wie im Subtest Verbale Paarerkennung. Die Allele der SNPs rs10269986A, rs1229760T sowie rs12705966G waren mit signifikant besseren Leistungen assoziiert. Der Haplotyp **ATGG** war mit signifikant besseren, der Haplotyp GCAG mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert.

Als Letzter beinhaltet LD-Block 3 die fünf SNPs rs1456031, rs1005958, rs10953766, rs4236599 und rs1058335. Im Subtest Logisches Gedächtnis I waren ebenso wie im aus diesem Subtest bestehenden Leistungsaspekt Verbales Gedächtnis und im Leistungsaspekt Allgemeines Gedächtnis, bestehend aus den Leistungsaspekten Verbales und Visuelles Gedächtnis, die Allele der SNPs rs1456031C, rs1005958C sowie rs4236599T mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert. Dementsprechend war der Haplotyp **CCGTC** jeweils mit signifikant schlechteren Leistungen assoziiert. Hier setzten sich die signifikant schlechteren Leistungen der einzelnen SNPs sowie des entsprechenden Haplotyps vom Logischen Gedächtnis I über das Verbale Gedächtnis in das Allgemeine Gedächtnis fort.

LD-Block 1 umfasst die zehn SNPs rs7795397, rs1852469, rs10486026, rs10228494, rs10262103, rs17372022, rs2106900, rs10266297, rs2396753 und rs6969376. Auch hier zeigten sich zahlreiche signifikante Assoziationen bei den SNPs sowie Haplotypen bei den Subtests Verbale Paarerkennung I und II, Logisches Gedächtnis I sowie Figurales Gedächtnis und den Leistungsaspekten Verbales und Allgemeines Gedächtnis.

5.2 Diskussion der Methoden

Studiendesign

Assoziationsstudien stellen eine geeignete Möglichkeit dar genetische Einflüsse, die einen geringen Effekt auf den Phänotyp haben, zu identifizieren. Dabei werden Assoziationen zwischen Varianten bzw. Polymorphismen der genomischen DNA und dem Erscheinungsbild eines bestimmten Phänotyps mittels Markern in Kandidatengenen oder genomweit untersucht. Da die einzelnen Polymorphismen einen sehr geringen Effekt auf den Phänotyp haben, sind meistens mehrere Polymorphismen verschiedener Gene für die Phänotypen einer komplexen Eigenschaft wie dem Gedächtnis oder Erkrankungen verantwortlich. Dabei können die Polymorphismen auch untereinander interagieren und zum Teil auch additive Effekte zeigen. In zahlreichen Studie wurden die unterschiedlichsten Polymorphismen mit einer genetischen Prädisposition für verschiedene Erkrankungen bzw. den verschiedenen Phänotypen in Verbindung gebracht (Owen et al., 2005; Schwab et al., 2005; Gogos & Gerber, 2006; Straub & Weinberger, 2006; Vilella et al., 2008; Padovani et al. 2010; Okazaki et al., 2014).

Assoziationen eines Allels mit einem Phänotyp können durch verschiedene Ursachen bedingt sein. Zum einen kann eine funktionelle Genvariante, die eine direkte biologische Konsequenz für die Translation hat, über die Veränderung der Proteinstruktur einen direkten Einfluss auf den Phänotyp ausüben. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass sich die verschiedenen Polymorphismen bei enger physikalischer Nähe im Genom im Kopplungsungleichgewicht (Linkage Disequilibrium) befinden. Diese genetischen Varianten werden gemeinsam vererbt, wobei nur ein Polymorphismus funktionell relevant ist und die anderen ohne funktionelle Relevanz an Ersteren gekoppelt sind (Reich et al., 2001; Guttmacher & Collins, 2002; Hennig & Netter, 2005). In Regionen mit starkem Kopplungsungleichgewicht können von einer Variante Rückschlüsse auf andere Varianten gezogen werden, was es erlaubt eine begrenzte Auswahl von Varianten zu untersuchen. Dies erleichtert die Suche nach Suszeptibilitätsgenen (The International HapMap Consortium, 2005). Ferner besteht die Möglichkeit falsch positiver und falsch negativer Assoziationen, die zum Beispiel dadurch entstehen, dass manche SNPs selten sind und in manchen Stichproben monomorph auftreten.

In Assoziationsstudien werden Zusammenhänge zwischen Polymorphismen eines bestimmten Gens und den verschiedenen Phänotypen wie Gedächtnisleistungen untersucht. Bei einer statistischen Assoziation der beiden Merkmale lässt sich ein Zusammenhang vermuten. In dieser Arbeit wurde nach Assoziationen zwischen den Gedächtnisleistungen und 20 SNPs des *FOXP2*- Gens geforscht. Dabei zeigten sich bei den Leistungsaspekten und Subtests der WMS-R signifikante Ergebnisse für die Genotypen, Allele und Haplotypen der Polymorphismen. Es besteht somit zumindest die Möglichkeit einer Assoziation des *FOXP2*- Gens mit den Gedächtnisleistungen.

Ethnische Abstammung

Bei der Interpretation von genetischen Assoziationsstudien ist die Beachtung der ethnischen Herkunft der Studienteilnehmer von großer Bedeutung. Die Genotyp- und Allelverteilung kann zwischen den unterschiedlichen ethnischen Gruppierungen beträchtlich schwanken, was zu falsch positiven Assoziationen führen und die Vergleichbarkeit von Studien mit unterschiedlich eingeschlossenen Ethnien stark einschränken kann (Pritchard & Rosenberg, 1999).

In der vorliegenden Arbeit wurden 20 Polymorphismen des *FOXP2*- Gens an einer kaukasischen Stichprobe genotypisiert. Zum Vergleich der Allel- und Genotypfrequenz innerhalb der Studienpopulation mit Durchschnittswerten aus verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen können die Daten des Internationalen HapMap Projekts (2010) herangezogen werden. Dabei werden unter anderem Daten von in Utah Ansässigen mit nord- oder westeuropäischen Vorfahren (CEU), Han Chinesen in Peking (CHB), Japanern aus Tokio (JPT) und Yoruba aus Ibadan (YRI) bereitgestellt. Vergleiche der Genotyp- und Allelfrequenzen zwischen diesen ethnischen Gruppen ergaben für jeden der 20 SNPs zum Teil erhebliche Unterschiede. Exemplarisch wird hier auf zwei Studien mit von der deutschen Bevölkerung abweichender Ethnizität näher eingegangen. Gong et al. (2004) untersuchten neben anderen den Polymorphismus rs1852469 des *FOXP2*-Gens und entdeckten eine signifikante Assoziation eines Haplotypen, der rs1852469 einschließt, mit Autismus. Zhao et al. (2010) berichteten von einer signifikanten Assoziation zwischen rs1852469 und phonologischen Störungen. Ferner identifizierten sie einen Risikohaplotyp, der wiederum rs1852469 enthielt. In beiden Arbeiten bestand die Studienpopulation aus Han Chinesen. Die Allelfrequenz des

rs1852469 Polymorphismus für das A Allel liegt in CEU bei 7%. Die Allelfrequenzen des A Allels der restlichen ethnischen Gruppen zeigten Werte von 31% für CHB, 46% für JPT und 0% für YRI. Auf Grund dieser bedeutenden Unterschiede sind die gewonnenen Erkenntnisse nicht ohne weiteres auf die anderen ethnischen Gruppen wie die Kaukasier übertragbar und eignen sich primär nur zum Vergleich innerhalb der ethnischen Gruppe der Han Chinesen. Sodass die Erkenntnisse zum einen nur ethnisch begrenzt Verwendung finden können, zum anderen ist es jedoch auch möglich bei stark differierenden Allelfrequenzen zwischen Populationen für ein Allel eines SNPs signifikante Assoziationen zu identifizieren. Eine Allelfrequenz von 0% für YRI würde jedoch bedeuten, dass bei einer signifikanten Assoziation auch kein Risiko für den entsprechenden Phänotyp besteht.

In die diversen anderen Assoziationsstudien zur Schizophrenie und SNPs des *FOXP2*- Gens wurden ausschließlich Kaukasier bzw. Patienten europäischer Ethnizität eingeschlossen (Sanjuan et al., 2005; Sanjuan et al., 2006; Tolosa et al., 2010; Spaniel et al., 2011; McCarthy-Jones et al., 2014).

In die Assoziationsstudien zu den diversen Phänotypen und SNPs des *FOXP2*- Gens wurden ausschließlich (Newbury et al., 2002; Padovani et al., 2010; Pinel et al., 2012; Wilcke et al., 2012; Ocklenburg et al., 2013) oder hauptsächlich (Raskind et al., 2000; Peter et al., 2001) Kaukasier eingeschlossen. Eine Ausnahme bildet Park et al. (2013). Die Studienteilnehmer bestanden hier ausschließlich aus Koreanern.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht mögliche Effekte, die durch eine unterschiedliche ethnische Abstammung der Studienpopulation bedingt sein könnten, mittels strenger Einschlusskriterien gering zu halten. Die Studienteilnehmer waren allesamt kaukasischer Abstammung, weshalb diese Studie nicht ohne weiteres mit anderen Studien, bei denen die Teilnehmer auch von nicht kaukasischer Abstammung sind, vergleichbar ist. Eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Studien ist gegeben, wenn die Allelfrequenzen der untersuchten SNPs über alle Ethnien ähnlich sind oder aber die untersuchte Variation einen entsprechend starken Effekt hat. Ferner besteht die Möglichkeit, dass der Effekt der Variation in allen Ethnien vorhanden ist und unabhängig von der Allelfrequenz detektierbar ist.

Für folgende Studien ist es unerlässlich die ethnische Herkunft zu berücksichtigen und die Ergebnisse im Zusammenhang mit der ethnischen Abstammung zu interpretieren, um unverfälschte Informationen zu erhalten.

Validität der verwendeten Methoden

Die Validität des WMS-R wurde unter anderem anhand von Patienten mit beginnender wahrscheinlicher Alzheimer Demenz und Patienten mit Depressionen untersucht (Härting et al., 1999). Mittels WMS-R können klinisch relevante Gedächtnisstörungen hinsichtlich ihres Schweregrades und auch bezüglich ihrer Modalität abgebildet werden. Die WMS-R ist somit auch zur Differenzierung depressiver und dementieller mnestischer Einbußen geeignet. Ferner können Untertestvergleiche Indizien für ein mögliches Simulieren liefern. Somit lässt sich sicherstellen, dass Studienteilnehmer mit depressiven und dementiellen mnestischen Einbußen sowie Simulanten identifiziert werden und in der vorliegenden Arbeit keine Berücksichtigung finden.

Bei Assoziationsstudien spielen zuverlässige Genotypisierungsmethoden eine wichtige Rolle, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Dabei sollten etablierte und valide Methoden Verwendung finden. In dieser Arbeit wurden als etablierte und valide Methoden das iPLEX-Verfahren und nachfolgend das MassArray MALDI-TOF Massenspektrometer verwendet (Oeth, 2005).

Die Allel- und Genotypfrequenzen dieser Arbeit wurden mit den Allel- und Genotypfrequenzen von Referenzpopulationen (International HapMap Project, 2010) verglichen und zeigten ähnliche Verteilungsmuster wie west- und mitteleuropäische Kaukasier.

Da in dieser Studie ausschließlich kaukasische Teilnehmer eingeschlossen wurden, war ein hohes Maß an Übereinstimmung zu erwarten und deutet auf die Validität der Genotypisierungsmethoden hin. Die Abweichungen der Genotypverteilung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) wurden mittels des exakten Tests nach Fisher ermittelt, wobei keine signifikanten Abweichungen vom HWE festgestellt wurden. Populationsstratifikationen oder Fehler bei der Genotypisierung der SNPs sind somit relativ unwahrscheinlich (Victor, 2007).

Rekrutierungsverfahren und Zusammensetzung der Studienpopulation

Nach Abklärung der ethnischen Herkunft wurden die potenziellen Studienteilnehmer zum Auftreten verschiedener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen befragt. Im Rekrutierungsverfahren sollte sichergestellt werden, dass die

Kontrollprobanden nicht an neuropsychiatrischen Erkrankungen litten, die womöglich einen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten haben, um solche Probanden frühzeitig von der Studie auszuschließen. Ferner kann der regelmäßige Konsum von bestimmten Substanzen die kognitiven Leistungen beeinträchtigen. Kognitive Defizite können unter anderem bei Depressionen (McAllister, 1983) oder Multipler Sklerose auftreten (Petersen & Kokmen, 1989). Ebenso kann ein regelmäßiger Konsum von Alkohol (Goldman, 1983) und Cannabis (Lafaye, 2013) und anderen illegalen Drogen zu kognitiver Beeinträchtigung führen.

Mit Hilfe eines umfassenden, mehrstufigen standardisierten Screening und Diagnoseverfahrens wurde versucht ausschließlich Kontrollprobanden zu rekrutieren, die keinen Substanzmissbrauch betrieben und psychiatrisch und neurologisch gesund waren, um Verfälschungen der jeweiligen Testergebnisse zu minimieren. Dazu wurden umfangreiche mündliche und schriftliche Anamnesen sowie das Strukturierte Klinische Interview I und II nach DSM-IV (SKID I und II), der Mini-Mental- Status- Test (MMST), das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar LEBI sowie das Family History Assessment Modul (FHAM) verwendet. In Zweifelsfällen wurde mit der Studienleitung Rücksprache über einen eventuellen Studienausschluss gehalten. Trotz dieses umfangreichen Rekrutierungsverfahrens besteht die Möglichkeit, dass Probanden in die Studie eingeschlossen wurden, obwohl sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder Gründe für einen Studienausschluss vorlagen. Zum einen könnten neuropsychiatrische Erkrankungen bestanden haben, die nicht vorbekannt waren und auch bei Studieneinschluss nicht diagnostiziert wurden oder durch den Probanden aus verschiedenen Gründen verschwiegen wurden. Zum anderen äußern sich Personen, die einen Substanzmissbrauch betreiben, nicht immer korrekt was ihr Konsumverhalten anbelangt und verschweigen dieses unter Umständen. Ferner sind Anamneseerhebungen bezüglich der Verwandten und der eigenen Person hochgradig vom Wissen und der Motivation der Teilnehmer abhängig. Über das Bestehen und das Ausmaß solcher verfälschenden Effekte lassen sich jedoch keine gesicherten Angaben machen.

Ebenso wie die Kontrollprobanden ein umfangreiches standardisiertes Screening und Diagnoseverfahren durchliefen, um sicher zu stellen, dass gesunde Teilnehmer rekrutiert wurden, wurden auch die schizophrenen Patienten einem standardisierten Diagnoseverfahren unterzogen, um die Diagnose einer Schizophrenie zu bestätigen.

Auch bei den schizophrenen Patienten kamen neben mündlichen und schriftlichen Anamnesen das SKID I und das DSM-IV zur Diagnosesicherung zum Einsatz. Als diagnostische Hilfsmittel wurden überdies die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) und das Family History Assessment Modul (FHAM) verwendet, wobei Letzteres keinen Einfluss auf den Aus- oder Einschluss der Patienten hatte. Auch bei der Patientengruppe bestand die Möglichkeit, dass gesunde bzw. nicht schizophrene Personen eingeschlossen wurden. Die Wahrscheinlichkeit ist jedoch eher als gering anzusehen. Die Patienten hatten allesamt eine vorbestehende und als solche diagnostizierte schizophrene Psychose, wobei dieses Krankheitsbild mittels SKID noch einmal bestätigt wurde.

Die Kontrollprobanden wurden nach dem Zufallsprinzip aus der Münchner Bevölkerung ausgewählt und bei Interesse in das Rekrutierungsverfahren übernommen. Die Patienten wurden gezielt auf Grund ihrer Diagnose kontaktiert und bei Interesse ebenso in das Rekrutierungsverfahren aufgenommen. Die Teilnahme erfolgte in beiden Fällen auf freiwilliger Basis. Auf diese Weise wurden insgesamt 884 Teilnehmer in die Studie aufgenommen. 53,5% der Teilnehmer waren männlich, 46,5% weiblich. Der Anteil männlicher Teilnehmer ist somit geringfügig höher als der der weiblichen. Der Mittelwert des Alters lag bei 45,7 Jahren bei einer Altersspanne von 18 bis 74 Jahren. Die Auswertung der Testergebnisse des WMS-R erfolgte altersabhängig und somit hatte das Alter keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie. Der Anteil an Teilnehmern mit allgemeiner Hochschulreife war mit 41,2% überproportional häufig vertreten. Da die Studienteilnahme freiwillig erfolgte und die Teilnehmer nur eine geringe Aufwandsentschädigung erhielten, ist anzunehmen, dass ein Interesse bzw. eine Aufgeschlossenheit gegenüber der Forschung bei den Teilnehmern bestehen muss, wobei dieses Interesse bei höher gebildeten Personen größer sein könnte und deshalb der Anteil überproportional groß ist. Der Grad der Schulbildung korreliert mit den Ergebnissen von Intelligenztests bzw. den Gedächtnisleistungen, die wiederum durch genetische Faktoren beeinflusst werden (Deary, 1998; Plomin & Kosslyn, 2001; Gray & Thompson, 2004; Deary et al., 2006). Deshalb ist anzunehmen, dass die Stichprobenszusammensetzung auch aus genetischer Sicht nicht der Allgemeinbevölkerung entspricht und genetische Veranlagungen für bestimmte Phänotypen in der Stichprobe häufiger vertreten sind. Die Stichprobe wurde deshalb auf diese Variablen (Geschlecht, Alter und

Bildungsgrad) überprüft und diese Variablen wurden bei der Testauswertung als Kovariablen miteinbezogen.

Ferner spielt der Stichprobenumfang für die Vergleichbarkeit von Assoziationsstudien eine wichtige Rolle und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden. Mit der Größe der Stichprobe nimmt die statistische Aussagekraft zu (Köhler et al., 2012). Die Studienpopulation, bestehend aus 526 gesunden Korntollprobanden und 384 schizophrenen Patienten, hatte einen Gesamtumfang von 884 Teilnehmern. In den verschiedenen Assoziationsstudien zwischen Polymorphismen des *FOXP2*- Gens und den unterschiedlichen Erkrankungen bzw. Phänotypen lag die Gesamtteilnehmerzahl in einer Spanne von 76 bis 857 Teilnehmern, wobei durchschnittlich etwa 340 Teilnehmer eingeschlossen wurden. (Raskind et al., 2000; Peter et al., 2001; Newbury et al., 2002; Sanjuan et al., 2005; Sanjuan et al., 2006; Padovani et al., 2010; Tolosa et al., 2010; Spaniel et al., 2011; Pinel et al., 2012; Wilcke et al., 2012; Ocklenburg et al., 2013 McCarthy-Jones et al., 2014). Im Vergleich ist die Teilnehmerzahl dieser Arbeit größer als in den bisher publizierten Arbeiten. Werden noch zusätzlich die strengen Einschlusskriterien dieser Studie in Betracht gezogen, ist anzunehmen, dass valide Aussagen möglich sind.

Testverfahren

Zahlreiche Studien belegen, dass das Gedächtnis in hohem Maß heritabel ist (Deary, 1998; Plomin & Kosslyn, 2001; Gray & Thompson, 2004; Deary et al., 2006). Bei einem durchschnittlichen Alter von 45,7 Jahren kann von einer Heritabilität von 50% (Adoleszenz) bis 60% (Erwachsenenalter) ausgegangen werden (McClearn et al., 1997). In dieser Studie wurde die WMS-R zur Beurteilung des Gedächtnisses verwendet, da neben einer breiten Palette verbaler und nicht verbaler Kurz- und Langzeitgedächtnisaufgaben auch Aufmerksamkeitsfunktionen und das Arbeitsgedächtnis miterfasst werden (Härting et al., 2000). Das allgemeine verbale Gedächtnis wird mittels Logischem Gedächtnis I und II, Verbaler Paarerkennung I und II sowie Zahlenspanne untersucht und lässt sich in den phonologischen Anteil des Kurzzeitgedächtnisses, bestehend aus Logischem Gedächtnis I, Verbaler Paarerkennung I und Zahlenspanne, sowie das deklarative episodische Langzeitgedächtnis, bestehend aus den Subtests Logisches Gedächtnis II und Verbales Gedächtnis II, unterteilen. Das allgemeine visuelle Gedächtnis kann mit

Hilfe von den Subtests Figurales Gedächtnis, Blockspanne, Visuelle Paarererkennung I und II sowie Visueller Wiedergabe I und II beurteilt werden. Der Anteil des räumlich-visuellen Kurzzeitgedächtnisses wird durch die Subtests Figurales Gedächtnis, Blockspanne, Visuelle Paarererkennung I und Visuelle Wiedergabe I bestimmt. Der räumlich-visuelle Anteil des Langzeitgedächtnisses besteht aus den Subtests Visuelle Paarererkennung II und Visuelle Wiedergabe II. Die Subtests Block- und Zahlenspanne geben Aufschluss über viso-spatiale und verbal-auditive Modalitäten des Arbeitsgedächtnisses (Calabrese, 1997). Die WMS-R gilt zwar als sehr sprachlastig, da aber neben der Gesamt-WMS-R auch die einzelnen Teilbereiche ermittelt wurden, können die Resultate als repräsentativ angesehen werden.

In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante Assoziationen im verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie im räumlich-visuellen Kurzzeitgedächtnis. Zur Beurteilung des verbalen Gedächtnisses stehen noch weitere Testverfahren zur Verfügung wie zum Beispiel der California Verbal Learning Test (CVLT) (Niemann et al.), oder der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter et al., 2001). Mit dem Verbalen und Nonverbalen Lerntest (VLT/NVLT) (Sturm & Willmes, 1999) lassen sich das verbale und nonverbale Gedächtnis beurteilen. Die Reliabilität der WMS-R liegt bei 0,42 – 0,88, die des CVLT bei 0,73 – 0,92, die des VLMT bei 0,68 – 0,87 und die des VLT/NVLT bei 0,71 – 0,91 / 0,79 – 0,91. Somit gelten diese Testverfahren hinsichtlich der Reliabilität mit der WMS-R als vergleichbar. Arbeiten, in denen eines dieser Testverfahren verwendet wurde, könnten mit gewissen Einschränkungen zum Vergleich der Gedächtnisleistungen herangezogen werden. Außerdem wäre es möglich zusätzlich zu der in dieser Arbeit verwendeten WMS-R eines dieser Testverfahren zur Bestätigung der Ergebnisse durchzuführen.

Die Testdurchführungen fanden in den Räumlichkeiten der LMU in ruhiger und stressfreier Atmosphäre statt. Während der Tests wurde versucht störende äußere Einflüsse zu minimieren. Die Studienteilnehmer wurden auf Grund ihrer großen Anzahl von unterschiedlichen Testleitern getestet, wobei die Testleiter intensiv geschult und vor Zulassung von der Studienleitung auf Einhaltung der im Testmanual genau definierten Testvorgaben sowie auf eine objektive Durchführung der Tests geprüft wurden. Trotz dieser Maßnahmen lässt sich eine gewisse Subjektivität der Testleiter jedoch nicht völlig ausschließen. Zum Teil besteht ein gewisser Ermessensspielraum bei der Beurteilung der Antworten bzw. Aufgaben. Deshalb ist es trotz intensivem Bemühen nicht restlos auszuschließen, dass die Testergebnisse

bei den verschiedenen Testleitern geringfügig variieren können. Auch weitere unterschiedliche Faktoren wie Tageszeit der Testung, emotionale Reaktionen des Probanden sowie Ermüdung von Proband oder Testleiter können die Durchführung und somit die Testergebnisse beeinflussen. Solche Faktoren sind nur schwer zu erfassen und können auf die Testergebnisse geringfügigen Einfluss nehmen.

Auswahl des Kandidatengens

Die individuellen kognitiven Fähigkeiten wie Gedächtnis- und Intelligenzleistungen sind komplexe und multifaktorielle Eigenschaften, die zum großen Teil erblich sind, jedoch auch durch Umweltfaktoren beeinflusst werden (Deary, 1998; Plomin & Kosslyn, 2001; Gray & Thompson, 2004; Petrill et al., 2004a; Deary et al., 2006; Hart et al., 2007). In der Vergangenheit fanden vor allem Gene, die für die Neurotransmittersysteme wichtig sind und Einfluss auf die Konzentration, Funktionalität oder die Effizienz von Proteinen oder Neurotransmittern haben, Beachtung. Assoziationsstudien sind eine sensitive Methode Gene, die einen geringen Effekt auf den Phänotyp haben, zu identifizieren. Dabei ist die Auswahl eines geeigneten Kandidatengens von großer Bedeutung. In letzter Zeit rückten auch Gene, die für Transkriptionsfaktoren kodieren und an der Gehirnentwicklung und der neuronalen Zelldifferenzierung beteiligt sind in das Blickfeld. Einer dieser Transkriptionsfaktoren ist das *FOXP2*- Gen. Mutationen dieses Gens sind mit der Developmental Verbal Dyspraxia assoziiert (Lai et al., 2001). Die Verbindung zwischen *FOXP2* und gesprochener Sprache ließ Assoziationen zwischen dem Gen und der Vulnerabilität für psychische Störungen, die durch Sprachbeeinträchtigungen charakterisiert sind, vermuten. Dazu zählen Autismus und Schizophrenie. Verbale Halluzinationen, die ein Kennzeichen der Psychose sind, könnten eine Art der Sprachstörung repräsentieren (Stephane et al., 2001). Ferner zeigten Betroffene der *KE* Familie kognitive Beeinträchtigungen (Vargha-Khadem et al., 1998; Vargha-Khadem et al., 2005). Zebrafinken mit heterozygotem *knock-down FoxP2* hatten Schwierigkeiten ihren Gesang zu erlernen, wobei die Struktur und Dauer des Gesangs abnormal variabel war und große Ähnlichkeiten mit der Wortproduktion bei Menschen mit DVD bestand (Haesler et al., 2007). Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass das *FOXP2*- Gen mit kognitiven Fähigkeiten wie dem Lernen und dem Gedächtnis assoziiert sein könnte und somit ein relevantes Kandidatengen

sowohl für psychische Störungen als auch für Lernfähigkeit und Gedächtnisfunktionen wäre.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

In der bisherigen Literatur existieren nur wenige Studien, die eine mögliche Assoziation zwischen Polymorphismen des *FOXP2*- Gens und Gedächtnisleistungen untersuchen. Dennoch demonstrieren einige Arbeiten eindrücklich die Wirkung von *FOXP2*- Haploinsuffizienzen auf die verschiedenen Phänotypen. Das *FOXP2*- Protein ist in diesen Fall um 50% reduziert und stellt beim Menschen die Maximalvariante der Funktionseinschränkung dar, da beim Menschen keine homozygote *FOXP2* Mutationen bekannt sind (Scharff & Petri, 2011). Auch in vorzugsweise heterozygoten *knock-down* Tiermodellen lassen sich bestimmte Aspekte der unterschiedlichen Phänotypen darstellen und möglicherweise auch auf den Menschen übertragen (Scharff & Petri, 2011). Eine genomische Prägung scheint bei der Funktion des *FOXP2*- Gens keine Rolle zu spielen (Thomas et al. 2012). Die Betroffenen der *KE* Familie hatten neben der DVD verschiedene kognitiven Beeinträchtigungen und erzielten signifikant niedrigere IQ Testwerte im verbalen IQ und nicht verbalen IQ im Vergleich zu den nicht Betroffenen (Vargha-Khadem et al., 1995). Da die Kapazität bzw. Funktion des Arbeitsgedächtnisses hochgradig mit den Leistungen bei Intelligenztests bzw. der generellen Intelligenz (g) korreliert (Wright et al., 2001; Süß et al., 2002; Oberauer et al., 2005), kann davon ausgegangen werden, dass die Betroffenen auch an Gedächtnisdefiziten litten. Hätten die Betroffenen an einem Gedächtnistest wie der WMS-R, die als sprachlastig gilt, teilgenommen, ist zu vermuten, dass es schon alleine aufgrund der massiven Sprech- und Sprachbeeinträchtigungen zu schlechten Testresultaten gekommen wäre. Die Individuen, die von den verschiedenen Translokationen des *FOXP2*- Gens betroffen waren, zeigten größtenteils eine verblüffende Ähnlichkeit der Phänotypen mit den Betroffenen der *KE* Familie (Lai et al., 2001; MacDermot et al., 2005; Feuk et al., 2006; Shriberg et al., 2006; Zeeseman et al., 2006; Lennon et al., 2007; Tomblin et al., 2009; Rice et al., 2012; Zilina et al., 2012). Die verschiedenen heterozygoten Tiermodelle waren auch von Störungen der Lernfähigkeit und der Gedächtnisfunktion tangiert. Heterozygote Knockout-Mäuse erlernten motorische Fertigkeiten langsamer

als Wildtypen (Groszer et al., 2008). Beim auditorisch-motorischen Assoziationslernen waren die Heterozygoten ebenfalls eingeschränkt (Kurt et al., 2012). Ferner zeigten diese heterozygoten Knockout-Mäuse im Striatum keine Langzeit-Depression, die eine wichtige Rolle beim striatal-abhängigen Lernen spielt (Gerdeman et al., 2002; Yin et al., 2006; Groszer et al., 2008). Da Singvögel genauso wie der Mensch zum stimmlichen Lernen befähigt sind, sind heterozygote *knock-down* Modelle gut geeignet diesen Aspekt des Lernens vergleichend zu beleuchten. Heterozygote *knock-down* Zebrafinken waren nicht in der Lage den Gesang des Lehrers präzise nachzuahmen, ließen Noten weg und variierten ihre Silben abnormal, obgleich sie das gesamte Silbenrepertoire erzeugen konnten. Die Dauer der Silben und die akustische Struktur waren abnormal variabel und wiesen große Ähnlichkeit mit der Wortproduktion bei Menschen mit DVD auf (Haesler et al., 2007). Zusammenfassend betrachtet bestehen Hinweise darauf, dass bei einer *FOXP2*- Haploinsuffizienz bzw. einer 50%igen *FOXP2*- Proteinreduktion das Lernvermögen und die Gedächtnisfunktion eingeschränkt sind.

Es stellt sich nun die Frage, inwieweit diese Erkenntnisse mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar sind. Der Phänotyp wird letztlich über die Konzentration des Proteins sowie über dessen Qualität / Struktur bestimmt. In den zuvor beschriebenen Arbeiten waren entweder 50% des Proteins nicht vorhanden oder funktionslos. Das trifft auf die Studienpopulation dieser Arbeit nicht zu. Potentielle Studienteilnehmer hätten schon auf Grund der bestehenden schweren Sprach- und Sprechstörung der DVD die Einschlusskriterien nicht erfüllt. Es scheint so als ob die untersuchten Polymorphismen des *FOXP2*- Gens, die signifikant mit den Gedächtnisleistungen assoziiert sind, daher auf eine subtile Art und Weise geringfügige Unterschiede in der Proteinfunktion oder Konzentration bewirken bzw. mittels epigenetischer Mechanismen direkten Einfluss auf die DNA nehmen. Assoziationen der untersuchten Allele mit den Gedächtnisleistungen können durch verschiedenen Ursachen bedingt sein. Wie auch nachfolgend beschrieben, können Polymorphismen direkte Auswirkungen auf die DNA z.B. durch Methylierung hervorrufen. Ebenso kann es zu Auswirkungen auf die RNA wie durch Veränderungen der Sekundärstruktur oder von Bindungsstellen kommen. Außerdem besteht die Möglichkeit dass Polymorphismen Auswirkungen auf das Protein haben, indem es zu Veränderungen der Aminosäuren und dadurch zu Veränderungen des Proteins kommen kann.

Zum einen können exonische SNPs zu einer Veränderung der Proteinstruktur führen und somit direkten Einfluss auf den Phänotyp nehmen und eine Assoziation hervorrufen. Von den 20 untersuchten Polymorphismen des *FOXP2*- Gens auf Chromosom 7, waren 19 in Intros lokalisiert und ein SNP in Exon 17, wobei es sich dabei um eine nicht codierenden Transkriptvariante bzw. eine untranslatierte Regionsvariante im 3' Bereich des Gens handelt. Die intronischen SNPs können auch indirekt Einfluss nehmen, wenn sie sich im Kopplungsungleichgewicht mit einer echten funktionellen Variante befinden. Überdies können intronische SNPs zu alternativem Spleißen führen oder das Spleißen der mRNA beeinflussen oder zu einer Veränderung der Sekundärstruktur der DNA führen. Die Sekundärstruktur der DNA spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Transkription. Darüber hinaus können intronische SNPs eine veränderte Bindungsfähigkeit von Transkriptionsfaktoren hervorrufen. (Reich et al., 2001; Guttmacher & Collins, 2002; Hennig & Netter, 2005; Brown, 2007). Es bestehen zunehmend Hinweise darauf, dass intronische Regionen regulatorische nicht Protein kodierende RNAs, sogenannte ncRNAs, beinhalten, die an der Genexpression beteiligt sind (Louro et al., 2009). Auch SNPs, die in der 5'-Region bzw. der potentiellen Promoterregion gelegen sind oder SNPs, die sich mit diesen im Kopplungsungleichgewicht befinden können auf die Regulation der Genexpression Einfluss nehmen. Von den untersuchten SNPs befindet sich zwei in der 5'- Region. Die Promoterregion des *FOXP2*- Gens ist jedoch noch nicht eindeutig definiert (Tolosa et al., 2010). Außerdem existieren mindestens vier Transkriptionsstartpunkte in den Exons S1, 1, 2 und 1b (Schroeder & Myers, 2008). Überdies können SNPs in den Exons der 3'-untranslatierten Region (3'- UTR) Einfluss auf die Genexpression nehmen. MicroRNAs (miRNA) regulieren die Genexpression posttranskriptionell, indem sie an die 3'- UTR der mRNA von Zielgenen binden, was zur Suppression der Translation oder zum Abbau der mRNA führt (Shi et al., 2013; Fu et al., 2014). Levchenko et al. (2014) berichteten von einer Variante in der 3'- UTR des *FOXP2*- Gens, die eine neue miRNA-Bindungsstelle für miR-409 und miR-1294 schafft. Dieser Mechanismus scheint bei den untersuchten SNPs jedoch keine Rolle zu spielen, da der einzige der untersuchten SNPs in der 3'- UTR rs1058335 weder bei den Leistungsaspekten noch bei den Subtests signifikante Assoziationen zeigte. Ferner können Polymorphismen, die Veränderungen an Position 325 im humanen Protein verursachen, den potentiellen Ansatzpunkt für die Proteinkinase C im *FOXP2*- Protein verändern und

somit zu einer Modifikation der Transkriptionssteuerung führen (Brunet et al., 1999; Kops et al., 2002; Enard et al., 2002). Des Weiteren ist es möglich, dass Polymorphismen Einfluss auf das *domain-swapping* des FOXP2- Proteins nehmen und die Regulation der Transkription beeinträchtigen bzw. die Bildung übergeordneter Protein / DNA Komplexe modifizieren (Liu & Eisenberg, 2002; Stroud et al., 2006). Auch epigenetische Mechanismen wie die Methylierung der DNA in der Promoterregion können Einfluss auf die Genexpression haben, wobei ein hohes Maß an Methylierung mit einer geringeren Expression von RNA korreliert (Tolosa et al., 2010). Methylierungsanalysen von post-mortem Gehirnen schizophrener Patienten und gesunder Kontrollen zeigten in den dem Exon s1 vorgelagerten Regionen überhaupt keine Methylierung und in nachgelagerten Regionen einen höheren Grad an Methylierung. In der Zusammenschau mit Expressionsanalysen der gleichen Gehirne ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse bezüglich einer Korrelation zwischen Methylierung und Expression (Tolosa et al., 2010).

Welche dieser Mechanismen bei den untersuchten SNPs im Einzelnen zum Tragen kommen, ist jedoch unbekannt. Auch die Lage der SNPs im *FOXP2*- Gen lässt keine eindeutigen Rückschlüsse zu. Die Mehrheit der SNPs, die signifikante Assoziationen bei den Subtests zeigen, liegen zwischen Exon s3 und Exon 4 und sind von der physikalischen Lage relativ weit von den funktionellen Regionen wie der Zinkfingerdomäne (Exon 8 und 9), dem Leucin-Zipper-Motiv (Exon 9 und 10) sowie der Forkhead Box (Exons 12 bis 14) entfernt. Lediglich zwei SNPs: rs1456031 (zwischen Exon 8 und 9) sowie rs1005958 (zwischen Exon 14 und 15) waren in der Nähe der funktionellen Regionen lokalisiert und zeigten signifikante Assoziationen mit den Subtests und Leistungsaspekten der WMS-R.

In der vorliegenden Arbeit zeigten die ersten drei SNPs des LD-Block 2 bestehend aus den vier SNPs rs10269986, rs1229760, rs12705966 und rs2061183 die Hauptassoziation. Der Haplotyp ATGG war in diversen Subtests und Leistungsaspekten mit besseren Leistungen assoziiert. Die SNPs des LD-Blocks 2 liegen zwischen Exon 3b und Exon 4 und sind von der physikalischen Lage relativ weit von den funktionellen Regionen sowie von 5'- und 3'- Region entfernt. Diese intronischen SNPs könnten indirekt Einfluss nehmen, wenn sie sich im Kopplungsungleichgewicht mit einer echten funktionellen Variante befinden. Überdies könnten die intronischen SNPs zu alternativem Spleißen führen oder das Spleißen der mRNA beeinflussen oder zu einer Veränderung der Sekundärstruktur

der DNA führen. Darüber hinaus könnten diese SNPs eine veränderte Bindungsfähigkeit von Transkriptionsfaktoren hervorrufen. (Reich et al., 2001; Guttmacher & Collins, 2002; Hennig & Netter, 2005; Brown, 2007). Ferner könnten diese SNPs Veränderungen an regulatorischen nicht Protein kodierende RNAs, sogenannte ncRNAs, die an der Genexpression beteiligt sind, hervorrufen (Louro et al., 2009). Als Konsequenz daraus könnte es zu einer veränderten Genexpression und dadurch zu veränderten FOXP2-Proteinkonzentrationen kommen, was sich durch Proteinkonzentrationsbestimmungen nachweisen ließe.

Die Genexpression bzw. die FoxP2- Proteinkonzentration wird offenbar auch durch Umweltfaktoren beeinflusst. Bei Singvögeln scheint die *FoxP2* Expression saisonal und abhängig von der Gesangsaktivität und dem Modus des Gesangs zu variieren. (Haesler et al., 2004; Teramitsu & White, 2006; Miller et al., 2010; Hilliard et al., 2012; Chen et al., 2013). Inwieweit diese Erkenntnisse auch auf den Menschen anzuwenden sind und ob sich beispielsweise die *FOXP2* Expression durch vorherige Sprachtätigkeit, das Sprachenlernen oder den Modus der Sprache verändert, ist noch zu klären, wobei das Vorhaben mit den heutigen Methoden in vivo nicht möglich ist.

In Anbetracht dessen, dass es sich bei dem FOXP2- Protein um einen Transkriptionsfaktor handelt, entsteht ein hoch komplexes Bild des Mechanismus, wie Polymorphismen Einfluss auf den Phänotyp nehmen können. Mittlerweile konnten hunderte von *FOXP2*- Zielgenen identifiziert werden (Spiteri et al., 2007; Vernes et al., 2007). Die Transkription der Zielgene wird vom FOXP2- Protein beeinflusst, wobei sich diese Zielgene in einem Netzwerk befinden, indem sich die Gene auch untereinander beeinflussen und miteinander interagieren können (Vernes et al., 2007). Die zuvor beschriebenen Mechanismen der Einflussnahme von Polymorphismen auf den Phänotyp treffen auch auf die Zielgene zu. Park et al. (2013) untersuchten Interaktionen zwischen zu dieser Arbeit unterschiedlichen SNPs des *FOXP2*- Gens und SNPs des *MAOA*- Gens bei autistischen Patienten und entdeckten signifikante Assoziationen zu diesem Krankheitsbild. Wurde die Interaktion nicht berücksichtigt, zeigte sich keine Assoziation. Dies unterstreicht die Bedeutung der Gen- Gen- Interaktion. Um diese komplexen Vorgänge zu verstehen, wäre es notwendig mittels Netzwerkanalysen der Zielgene die komplexen Zusammenhänge zu untersuchen und zu verstehen.

Studienergebnisse zu *FOXP2* Polymorphismen und Schizophrenie

Sanjuan et al. (2006) stellten bei Untersuchungen von 186 Schizophrenen mit akustischen Halluzinationen und 160 Kontrollen signifikant unterschiedliche Allelfrequenzen des SNP rs2396753 ($p=0,027$) zwischen den beiden Gruppen fest. Das C Allel war bei diesem SNP ein Risikoallel für Schizophrenie mit akustischen Halluzinationen, während das A Allel ein potenzielles protektives Allel darstellte. Bei der Genotypverteilung zeigte sich lediglich ein Trend für die SNPs rs2396753 und rs1456031. Die Haplotypenanalyse konnte für den potentiell gegenüber Schizophrenie mit akustischen Halluzinationen protektiven Haplotyp TCAAA, bestehend aus den SNPs rs7803667, rs10447760, rs923875, rs1358278 und rs2396753 ($p=0,009$), und den komplementären potentiellen Risiko-Haplotyp ATCGC ($p=0,033$) signifikante Unterschiede nachweisen. Korrekturen für multiples Testen wurden angewendet. Die beiden SNPs rs2396753 und rs1456031 wurden in der vorliegenden Arbeit auch untersucht und waren signifikant mit den Gedächtnisleistungen assoziiert. Das C Allel des SNP rs2396753 war in den Subtests Verbale Paarerkenkung I und II mit besseren Testergebnissen assoziiert. Das Risikoallel des SNP rs2396753C für Schizophrenie mit akustischen Halluzinationen zeigte in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Assoziation mit besseren Gedächtnisleistungen, was im Umkehrschluss möglicherweise bedeutet, dass sich schlechtere kognitive Leistungen (rs2396753A) potenziell protektiv auf das Risiko für Schizophrenie mit akustischen Halluzinationen auswirkt. Die Haplotypen der vorliegenden Arbeit bestehen bis auf den letzten SNP rs2396753 aus anderen Polymorphismen. Bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der ethnischen Herkunft wäre diese Studie mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Tolosa et al. (2010) untersuchten 27 *FOXP2* SNPs an 293 schizophrenen Patienten und 340 Kontrollen. Initial festgestellte Assoziationen zwischen den Patienten und Kontrollen verschwanden nach der Korrektur für multiples Testen. Lediglich der SNP rs2253478 war signifikant mit der Sprachverarmung assoziiert ($p=0,038$). Ferner bestand ein signifikanter Unterschied ($p=0,0109$) in der Haplotypenfrequenz, bestehend aus den SNPs rs7803667, rs10447760, rs923875, rs2396722 und rs2396753, bezüglich des potentiell für akustische Halluzinationen protektiven Haplotyps TCACA und repliziert somit das Ergebnis von Sanjuan et al. (2006). Von den bei Tolosa et al. (2010) untersuchten SNPs stimmen fünf mit den SNPs dieser

Arbeit überein: rs1852469, rs10486026, rs2396753, rs1456029 und rs1456031. Keiner dieser SNPs zeigte bei Tolosa et al. (2010) eine signifikante Assoziation. Auch hier wäre die Studie bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der ethnischen Herkunft mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Spaniel et al. (2011) konnten bei 40 Patienten und 36 Kontrollen eine signifikante Assoziation zwischen dem SNP rs236753 und der Reduktion der grauen Gehirnsubstanz feststellen. Der Genotyp AC zeigte eine signifikante Reduktion der grauen Gehirnsubstanz bei Patienten verglichen mit den Genotypen AA und AC bei Kontrollen und AA bei Patienten. Hier wäre das C Allel ein Risikoallel für eine Verminderung der grauen Gehirnsubstanz bei Patienten mit Schizophrenie, was verglichen mit den Arbeiten von Sanjuan et al. (2006) und Tolosa et al. (2010), in denen das C Allel als Risikoallel für Schizophrenie mit akustischen Halluzinationen beschrieben ist, als plausibel erscheint. Das C Allel in der vorliegenden Arbeit war jedoch mit besseren Gedächtnisleistungen assoziiert. Abgesehen von der geringen Teilnehmerzahl wäre die Studie bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der ethnischen Herkunft mit der Vorliegenden vergleichbar.

McCarthy-Jones et al. (2014) untersuchten mögliche Interaktionen zwischen den *FOXP2* SNPs rs1456031, rs2396753 und rs2253478 und bestimmten Umweltfaktoren bezüglich der Wahrscheinlichkeit von akustischen Halluzinationen bei Schizophrenie. Der Genotyp CC des rs1456031 hatte eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit von Halluzinationen bei stattgefundenem emotionalen Missbrauch in der Kindheit. Der TT Genotyp hatte eine größere Wahrscheinlichkeit von akustischen Halluzinationen bei fehlendem Missbrauch. Ein ähnliches Interaktionsmuster wurden auch für Polymorphismen des MAOA- Gens beschrieben (Caspi et al., 2002; Belsky et al., 2009). Diese Erkenntnisse stellen einen interessanten Aspekt in der Gen-Umwelt-Interaktion dar. In der vorliegenden Arbeit ist auch nicht auszuschließen, dass bei der Patientenrekrutierung bestimmte relevante Umweltfaktoren nicht erfasst wurden und dadurch falsch positive oder falsch negative Assoziationen zwischen den untersuchten SNPs und den Gedächtnisleistungen resultieren.

Zusammenfassend betrachtet zeigt sich, dass Polymorphismen größtenteils nicht direkt mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis assoziiert sind, aber die Schwere der Krankheitsausprägung bzw. die Symptome modulieren.

Studienergebnisse zu *FOXP2* Polymorphismen und verschiedenen Phänotypen

Gong et al. (2004) konnten eine signifikante Assoziation zwischen dem C Allel des SNP rs1456031 und Störungen aus dem autistischen Formenkreis bei Han-Chinesen nachweisen. Die Haplotypenanalyse erbrachte eine signifikante Assoziation zwischen dem Haplotypen ACC, bestehend aus den SNPs rs1852469, rs2396753 und rs1456031, und der autistischen Störung. All diese SNPs wurden in der vorliegenden Arbeit auch untersucht, waren jedoch Bestandteil unterschiedlicher Haplotypen. Da sich bei der Studienpopulation aufgrund der ethnischen Herkunft die Allelfrequenzen deutlich von der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit unterscheiden, sind die gewonnen Ergebnisse jedoch nicht ohne weiteres übertragbar.

Zhao et al. (2010) identifizierten eine signifikante Assoziationen zwischen dem T Allel des SNP rs1852469 und phonologischen Störungen bei Han-Chinesen. Die Haplotypenanalyse erbrachte eine signifikante Assoziation zwischen dem Haplotyp TT, bestehend aus den SNPs rs2396722 und rs1852469 und phonologischen Störungen. Das T Allel des SNP rs1852469 war in der vorliegenden Arbeit im Subtest Figurales Gedächtnis mit signifikant besseren Leistungen assoziiert. Im Umkehrschluss wäre das für phonologischen Störungen potentiell protektive A Allel auch mit schlechteren kognitiven Leistungen assoziiert. Da sich bei der Studienpopulation aufgrund der ethnischen Herkunft die Allelfrequenzen deutlich von der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit unterscheiden, sind auch hier die gewonnen Ergebnisse jedoch nicht ohne weiteres übertragbar.

Padovani et al. (2010) untersuchten eine mögliche Assoziation zwischen einer Frontotemporallappen Degeneration (FTLD), wozu auch die frontotemporale Demenz (FTD) als Verhaltensvariante zählt, und Polymorphismen des *FOXP2*- Gens. Dabei konnte keine signifikante Assoziation festgestellt werden. Es bestanden jedoch signifikante Assoziationen zwischen den Genotypen der SNPs rs1456031 TT und rs17137124 TT und schlechterem Abschneiden im Test der verbalen Flüssigkeit. Zwischen den beiden Genotypen zeigte sich ein additiver Effekt. Die Genotypfrequenzen für die Genotypen TT des SNP rs1456031 lag bei den gesunden Kontrollen bei 34,5% und bei den Patienten mit FTLD bei 34,0%. Diese Studie scheint mit der vorliegenden Arbeit bezüglich des Studiendesigns vergleichbar. In der vorliegenden Arbeit lag die Genotypfrequenz des Genotyps TT des SNP rs1456031

bei 24,8%. Ferner war der Polymorphismus rs1456031 signifikant mit den Leistungen des Subtest Logisches Gedächtnis I und der Leistungsaspekte Allgemeines Gedächtnis und Verbales Gedächtnis assoziiert. Der Genotyp TT zeigt jedoch jeweils die besten Leistungen. Warum der TT Genotyp zum einen mit schlechteren Leistungen bei der verbalen Flüssigkeit und zum anderen mit besseren Leistungen beim Verbalen Gedächtnis assoziiert ist, stellt einen Widerspruch dar, dessen Ursache jedoch nicht geklärt werden kann. Der Polymorphismus ist nicht direkt mit der FTLD assoziiert, scheint aber die Krankheitsausprägung der FTLD zu modulieren. In Anlehnung an McCarthy-Jones et al. (2014) könnte es sein, dass der TT Genotyp durch das Bestehen einer FTLD schlechtere Leistungen zeigt, bei Abwesenheit einer FTLD jedoch bessere und die FTLD den von McCarthy-Jones et al. (2014) beschriebenen Umweltfaktoren entsprechen würde. Ferner existiert für die FTLD eine genetische Grundlage, wobei die mit der Krankheit assoziierten Varianten mit dem *FOXP2*- Gen oder dessen Zielgenen interagieren und sich gegenseitig beeinflussen könnten, was den Widerspruch erklären könnte.

In der vorliegenden Arbeit bestanden eine Vielzahl von Assoziationen zwischen den untersuchten SNPs und den verschiedenen Leistungsaspekten und Subtests der WMS-R und den verschiedenen Gedächtnisformen wie verbalem und visuellen Kurz- und Langzeitgedächtnis. Warum einzelne Subtests und Leistungsaspekte bei den unterschiedlichen Polymorphismen zum Teil Assoziationen zeigten und zum Teil nicht, ist noch zu klären. Dass Assoziationen zwischen SNPs des *FOXP2*- Gens und Gedächtnisleistungen bestehen könnten, erscheint plausibel und zumindest nicht ausgeschlossen.

5.4. Ausblick

Das *FOXP2*- Gen steht mit dem Erwerb menschlicher Sprache in Zusammenhang, was durch die Symptome bei einer Haploinsuffizienz belegt ist. Da es sich bei dem *FOXP2*- Gen um einen Transkriptionsfaktor handelt, der die Genexpression hunderter anderer Gene beeinflusst, die gegenseitig interagieren können und sich in einem genetischen Netzwerk befinden, ist offensichtlich, dass zum Spracherwerb eine Vielzahl von Genen benötigt werden.

Überdies bestehen einige Anhaltspunkte, dass das *FOXP2*- Gen ein potentielles Suszeptibilitäts-gen unterschiedlicher neuropsychiatrischer Erkrankungen sein könnte. Dazu zählen unter anderem die verschiedenen Arten von Sprachstörungen aber auch Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis sowie neurodegenerative Erkrankungen. Dabei scheint das *FOXP2*- Gen in einigen Arbeiten jedoch nicht direkt mit der Erkrankung assoziiert zu sein, sondern die Symptomausprägung zu modulieren.

Bei der Untersuchung der 20 SNPs ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung signifikante Unterschiede bei den von den Probanden erzielten Testwerten in den Subtests und Leistungsaspekten der WMS-R. Inwieweit es sich dabei um Folgen handelt, die durch die Polymorphismen ausgelöst werden oder durch Kopplung mit funktionell wirksamen Polymorphismen anderer Genorte hervorgerufen werden, muss in zukünftigen Untersuchungen z.B. durch Kopplungsanalysen beleuchtet werden.

Darüber hinaus müssen weitere Untersuchungen klären, ob sich Assoziationen zu neuropsychiatrischen Erkrankungen identifizieren lassen oder ob das *FOXP2*- Gen, wie in einigen Arbeiten beschrieben, nur die Schwere der Krankheitsausprägung moduliert. Weitere kognitive Assoziationsstudien sind notwendig, um zu prüfen, ob die Ergebnisse dieser Arbeit reproduzierbar sind.

Um weitergehende Einblick in die komplexe Funktionsweise dieses Gens zu erhalten und um die Zusammenhänge, die letztlich zu dem jeweiligen Phänotypen führen, besser verstehen zu können, bieten sich umfassende Netzwerkanalysen an.

6. Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Bedeutung
A	Adenosin
APA	American Psychiatric Association
ATBF1	alpha-fetoprotein enhancer-binding protein 1
bZIP	Basic Leucine Zipper; Leucin-Zipper-Motiv
C	Cytidin
Ca ²⁺	Kalzium
CaMKII	Ca ²⁺ /calmodulin- abhängige Proteinkinase II
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cDNA	komplementäre DNA
ChIP-Chip	Chromatin-Immunoprecipitation Chip
cM	Centimorgan
COMT	Catecholamin-O-Methyltransferase
CREB-1	cAMP response element-binding protein 1
CREB-2	cAMP response element-binding protein 2
CS	Bezeichnung eines Patienten
CS	konditionierter Stimulus
DSM-IV	Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders, Version vier
DVD	Developmental Verbal Dyspraxia
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FHAM	Family History Assessment Module
FOX	Forkhead BOX
FS-D	finger succession in the dominant hand
FTLD	Frontotemporallappen Degeneration
g	general Faktor der Intelligenz
G	Guanosin
GRM3	Metabotropic glutamate receptor 3
GWA	genomweite Assoziationsstudie
h ²	Heritabilität
ICD- 10	International Classification of Diseases, thenth Edition
KE	Bezeichnung einer Familie
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LAM	Linear Association Modeling
LD	Linkage Disequilibrium; Kopplungsungleichgewicht
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LEF1	Lymphoid enhancer-binding factor-1
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
MALDI	Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization
MAPK	mitogen-aktivierte Protein Kinase
Mb	Megabasenpaare
MDFIC	MyoD Family Inhibitor Domain Containing

miRNA	MicroRNA
MISTRA	Minnesota Study of Twins Reared Apart
MRI	Magnetic Resonance Imaging; Magnetresonanztomographie
mRNA	Messenger RNA
MS	Massenspektrometer
MTL	medialer Temporallappen
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NWR	Nicht-Wort-Wiederholung
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PET	Positronen- Emissions- Tomographie
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PPP1R3A	Proteinphosphatase 1, regulatorische Subunit 3A
Q	Glutamin
QLT	quantitative trait loci
QTD	Quantitative Transmission Disequilibrium Testing
RAPA	rapid alternating place of articulation
RWRE	real word reading efficiency
SASTA	Swedish Adoption/Twin Study of Aging
SKID	strukturiertes klinisches Interview
SNP	single nucleotide polymorphism; Einzelnukleotidpolymorphismus
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SR	sensorisches Register
SSADH	Succinate-semialdehyde Dehydrogenase
T	Thymin
TOF	time of flight
UCS	unkonditionierter Stimulus
UPD	Uniparentale Disomie
UTR	Untranslated Region, nicht translatierte Region
UV	Ultraviolett
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale III
WHO	Weltgesundheitsorganisation

7. Literaturverzeichnis

Abel, T.; Lattal, K. M. (2001): Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. In: *Curr Opin Neurobiol* 11 (2), S. 180–187.

Abraham, W. C.; Goddard, G. V. (1983): Asymmetric relationships between homosynaptic long-term potentiation and heterosynaptic long-term depression. In: *Nature* 305 (5936), S. 717–719.

Addington, J.; Addington, D.; Maticka-Tyndale, E. (1991): Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. In: *Schizophr Res* 5 (2), S. 123–134.

Alarcon, Maricela; Abrahams, Brett S.; Stone, Jennifer L.; Duvall, Jacqueline A.; Perederiy, Julia V.; Bomar, Jamee M. et al. (2008): Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. In: *Am J Hum Genet* 82 (1), S. 150–159. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.09.005.

Aleman, A.; Hijman, R.; de Haan, E H; Kahn, R. S. (1999): Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. In: *Am J Psychiatry* 156 (9), S. 1358–1366.

Aleman, Andre; Kahn, Rene S.; Selten, Jean-Paul (2003): Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. In: *Arch Gen Psychiatry* 60 (6), S. 565–571. DOI: 10.1001/archpsyc.60.6.565.

Ando, J.; Ono, Y.; Wright, M. J. (2001): Genetic structure of spatial and verbal working memory. In: *Behav Genet* 31 (6), S. 615–624.

Andreasen, N. C.; Flaum, M.; Swayze, V. 2nd; O'Leary, D. S.; Alliger, R.; Cohen, G. et al. (1993): Intelligence and brain structure in normal individuals. In: *Am J Psychiatry* 150 (1), S. 130–134.

Arking, Dan E.; Cutler, David J.; Brune, Camille W.; Teslovich, Tanya M.; West, Kristen; Ikeda, Morna et al. (2008): A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism. In: *Am J Hum Genet* 82 (1), S. 160–164. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.09.015.

Atkinson, R.C.; Shiffrin, R.M. (1968): The psychology of learning and motivation (Volume 2). In: Chapter: Human memory: A proposed system and its control processes: New York: Academic Press, S. 89–195.

Ayub, Qasim; Yngvadottir, Bryndis; Chen, Yuan; Xue, Yali; Hu, Min; Vernes, Sonja C. et al. (2013): FOXP2 Targets Show Evidence of Positive Selection in European Populations. In: *The American Journal of Human Genetics* 92 (5), S. 696–706. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.03.019.

Baddeley, Alan D. (1986): Working memory. Oxford [Oxfordshire], New York: Clarendon Press; Oxford University Press (Oxford psychology series, no. 11).

Baddeley, A. (1992): Working memory. In: *Science* 255 (5044), S. 556–559.

Baddeley, Alan (1996): Exploring the Central Executive. In: *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A* 49 (1), S. 5–28. DOI: 10.1080/713755608.

Baddeley, A. (1998): Working memory. In: *C R Acad Sci III* 321 (2-3), S. 167–173.

Baddeley, A. (2000): The episodic buffer: a new component of working memory? In: *Trends Cogn Sci* 4 (11), S. 417–423.

Baddeley, Alan (2003): Working memory: looking back and looking forward. In: *Nat. Rev. Neurosci.* 4 (10), S. 829–839. DOI: 10.1038/nrn1201.

Baddeley, Alan (2012): Working memory: theories, models, and controversies. In: *Annual review of psychology* 63, S. 1–29. DOI: 10.1146/annurev-psych-120710-100422.

Baddeley, Alan D.; Hitch, Graham (1974): Working Memory. In: Gordon H. Bower (Hg.): *Psychology of Learning and Motivation*, Volume 8: Academic Press, S. 47–89. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079742108604521>.

Bakkaloglu, Betul; O'Roak, Brian J.; Louvi, Angeliki; Gupta, Abha R.; Abelson, Jesse F.; Morgan, Thomas M. et al. (2008): Molecular cytogenetic analysis and resequencing of contactin associated protein-like 2 in autism spectrum disorders. In: *Am J Hum Genet* 82 (1), S. 165–173. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.09.017.

Barbas, Helen (2000): Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. In: *Brain Research Bulletin* 52 (5), S. 319–330. DOI: 10.1016/S0361-9230(99)00245-2.

Barrett, J. C.; Fry, B.; Maller, J.; Daly, M. J. (2005): Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. In: *Bioinformatics* 21 (2), S. 263–265. DOI: 10.1093/bioinformatics/bth457.

Bartsch, D.; Ghirardi, M.; Skehel, P. A.; Karl, K. A.; Herder, S. P.; Chen, M. et al. (1995): Aplysia CREB2 represses long-term facilitation: relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. In: *Cell* 83 (6), S. 979–992.

Bear, M. F.; Malenka, R. C. (1994): Synaptic plasticity: LTP and LTD. In: *Curr Opin Neurobiol* 4 (3), S. 389–399.

Belsky, J.; Jonassaint, C.; Pluess, M.; Stanton, M.; Brummett, B.; Williams, R. (2009): Vulnerability genes or plasticity genes? In: *Mol. Psychiatry* 14 (8), S. 746–754. DOI: 10.1038/mp.2009.44.

Belton, Emma; Salmond, Claire H.; Watkins, Kate E.; Vargha-Khadem, Faraneh; Gadian, David G. (2003): Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia. In: *Hum Brain Mapp* 18 (3), S. 194–200. DOI: 10.1002/hbm.10093.

Berman, K., Meyer-Lindenberg, A. (2004): Functional brain imaging studies in schizophrenia. In: *Charney, D.S., Nestler, E.J. (Eds.), Neurobiology of Mental illness, 2nd Edition*, S. 311–323.

Bettelli, Estelle; Dastrange, Maryam; Oukka, Mohamed (2005): Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF-kappa B to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (14), S. 5138–5143. DOI: 10.1073/pnas.0501675102.

Bilder, R. M.; Goldman, R. S.; Robinson, D.; Reiter, G.; Bell, L.; Bates, J. A. et al. (2000): Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. In: *Am J Psychiatry* 157 (4), S. 549–559.

Bilder, R. M.; Mukherjee, S.; Rieder, R. O.; Pandurangi, A. K. (1985): Symptomatic and neuropsychological components of defect states. In: *Schizophr Bull* 11 (3), S. 409–419.

Birbaumer, Niels; Schmidt, Robert Franz (2006): Biologische Psychologie. 6., vollst. überarb. und erg. Aufl. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).

Bonkowsky, Joshua L.; Chien, Chi-Bin (2005): Molecular cloning and developmental expression of foxP2 in zebrafish. In: *Dev Dyn* 234 (3), S. 740–746. DOI: 10.1002/dvdy.20504.

Bonkowsky, Joshua L.; Wang, Xu; Fujimoto, Esther; Lee, Ji Eun; Chien, Chi-Bin; Dorsky, Richard I. (2008): Domain-specific regulation of foxP2 CNS expression by *lef1*. In: *BMC Dev Biol* 8, S. 103. DOI: 10.1186/1471-213X-8-103.

Boomsma, Dorret I.; van Baal, G. Caroline M. (1998): Genetic influences on childhood IQ in 5- and 7-year-old Dutch twins. In: *Developmental Neuropsychology* 14 (1), S. 115–126. DOI: 10.1080/87565649809540702.

Bouchard, T.; Lykken, D.; McGue, M.; Segal, N.; Tellegen, A. (1990): Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. In: *Science* 250 (4978), S. 223–228. DOI: 10.1126/science.2218526.

Bouchard, T J Jr; McGue, M. (1981): Familial studies of intelligence: a review. In: *Science* 212 (4498), S. 1055–1059.

Bouchard, Thomas J Jr; McGue, Matt (2003): Genetic and environmental influences on human psychological differences. In: *J Neurobiol* 54 (1), S. 4–45. DOI: 10.1002/neu.10160.

Braver, T. S.; Barch, D. M.; Kelley, W. M.; Buckner, R. L.; Cohen, N. J.; Miezin, F. M. et al. (2001): Direct comparison of prefrontal cortex regions engaged by working and long-term memory tasks. In: *Neuroimage* 14 (1 Pt 1), S. 48–59. DOI: 10.1006/nimg.2001.0791.

Brekke, J. S.; Long, J. D.; Nesbitt, N.; Sobel, E. (1997): The impact of service characteristics on functional outcomes from community support programs for persons with schizophrenia: a growth curve analysis. In: *J Consult Clin Psychol* 65 (3), S. 464–475.

Brown, Terence A. (2007): *Genome und Gene. Lehrbuch der molekularen Genetik*. 3. Aufl. Heidelberg: Spektrum, Akad. Verl.

Bruce, Heather A.; Margolis, Russell L. (2002): FOXP2: novel exons, splice variants, and CAG repeat length stability. In: *Hum Genet* 111 (2), S. 136–144. DOI: 10.1007/s00439-002-0768-5.

Bruder, Gerard E.; Keilp, John G.; Xu, Haiyan; Shikhman, Marina; Schori, Efrat; Gorman, Jack M.; Gilliam, T. Conrad (2005): Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. In: *Biol Psychiatry* 58 (11), S. 901–907. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.05.010.

Brunet, A.; Bonni, A.; Zigmond, M. J.; Lin, M. Z.; Juo, P.; Hu, L. S. et al. (1999): Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. In: *Cell* 96 (6), S. 857–868.

Butcher, L. M.; Davis, O S P; Craig, I. W.; Plomin, R. (2008): Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. In: *Genes Brain Behav* 7 (4), S. 435–446. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2007.00368.x.

Caceres, Mario; Lachuer, Joel; Zapala, Matthew A.; Redmond, John C.; Kudo, Lili; Geschwind, Daniel H. et al. (2003): Elevated gene expression levels distinguish human from non-human primate brains. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (22), S. 13030–13035. DOI: 10.1073/pnas.2135499100.

Cahill, L.; Prins, B.; Weber, M.; McGaugh, J. L. (1994): Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. In: *Nature* 371 (6499), S. 702–704. DOI: 10.1038/371702a0.

Calabrese, P. (1997): Klinisch neuropsychologische Gedächtnisdiagnostik. Grundlagen und Verfahren. In: Markowitsch H.J. 1997: Enzyklopädie der Psychologie, S.1052-1113. Verlag für Psychologie, Hogrefe, Göttingen.

Calabrese, P.; Markowitsch, H. J. (2003): Memory and brain--neurobiological correlates of memory disturbances. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 71 (4), S. 211–219. DOI: 10.1055/s-2003-38506.

Campbell, Polly; Reep, Roger L.; Stoll, Margaret L.; Ophir, Alexander G.; Phelps, Steven M. (2009): Conservation and diversity of Foxp2 expression in muroid rodents: functional implications. In: *J Comp Neurol* 512 (1), S. 84–100. DOI: 10.1002/cne.21881.

Cantor-Graae, Elizabeth; Selten, Jean-Paul (2005): Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. In: *Am J Psychiatry* 162 (1), S. 12–24. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.1.12.

Carlsson, Peter; Mahlapuu, Margit (2002): Forkhead transcription factors: key players in development and metabolism. In: *Dev Biol* 250 (1), S. 1–23.

Caselli, R. J.; Osborne, D.; Reiman, E. M.; Hentz, J. G.; Barbieri, C. J.; Saunders, A. M. et al. (2001): Preclinical cognitive decline in late middle-aged asymptomatic apolipoprotein E-e4/4 homozygotes: a replication study. In: *J Neurol Sci* 189 (1-2), S. 93–98.

Caspi, Avshalom; McClay, Joseph; Moffitt, Terrie E.; Mill, Jonathan; Martin, Judy; Craig, Ian W. et al. (2002): Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. In: *Science* 297 (5582), S. 851–854. DOI: 10.1126/science.1072290.

Caspi, Avshalom; Moffitt, Terrie E. (2006): Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. In: *Nat Rev Neurosci* 7 (7), S. 583–590. DOI: 10.1038/nrn1925.

Catani, Marco; Dell'acqua, Flavio; Thiebaut de Schotten, Michel (2013): A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. In: *Neurosci Biobehav Rev* 37 (8), S. 1724–1737. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.001.

Cevik, Munire Ozlem (2014): Habituation, sensitization, and Pavlovian conditioning. In: *Front Integr Neurosci* 8, S. 13. DOI: 10.3389/fnint.2014.00013.

Chan, Kit Yee; Zhao, Fei-Fei; Meng, Shijiao; Demaio, Alessandro R.; Reed, Craig; Theodoratou, Evropi et al. (2015): Prevalence of schizophrenia in China between 1990 and 2010. In: *Journal of global health* 5 (1), S. 10410. DOI: 10.7189/jogh.05.010410.

Chase, William G.; Simon, Herbert A. (1973): Perception in chess. In: *Cognitive Psychology* 4 (1), S. 55–81. DOI: 10.1016/0010-0285(73)90004-2.

Chen, F. C.; Li, W. H. (2001): Genomic divergences between humans and other hominoids and the effective population size of the common ancestor of humans and chimpanzees. In: *Am J Hum Genet* 68 (2), S. 444–456. DOI: 10.1086/318206.

- Chen, Q.; Heston, J. B.; Burkett, Z. D.; White, S. A. (2013): Expression analysis of the speech-related genes FoxP1 and FoxP2 and their relation to singing behavior in two songbird species. In: *Journal of Experimental Biology* 216 (19), S. 3682–3692. DOI: 10.1242/jeb.085886.
- Chen, Zhijian; Cowan, Nelson (2005): Chunk limits and length limits in immediate recall: a reconciliation. In: *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition* 31 (6), S. 1235–1249. DOI: 10.1037/0278-7393.31.6.1235.
- Chen, Zhijian; Cowan, Nelson (2009): Core verbal working-memory capacity: the limit in words retained without covert articulation. In: *Quarterly journal of experimental psychology* (2006) 62 (7), S. 1420–1429. DOI: 10.1080/17470210802453977.
- Clabough, Erin B D (2013): Huntington's disease: the past, present, and future search for disease modifiers. In: *Yale J Biol Med* 86 (2), S. 217–233.
- Clare, L.; McKenna, P. J.; Mortimer, A. M.; Baddeley, A. D. (1993): Memory in schizophrenia: what is impaired and what is preserved? In: *Neuropsychologia* 31 (11), S. 1225–1241.
- Clark, R. E.; Squire, L. R. (1998): Classical conditioning and brain systems: the role of awareness. In: *Science* 280 (5360), S. 77–81.
- Clovis, Yoanne M.; Enard, Wolfgang; Marinaro, Federica; Huttner, Wieland B.; De Pietri Tonelli, Davide (2012): Convergent repression of Foxp2 3'UTR by miR-9 and miR-132 in embryonic mouse neocortex: implications for radial migration of neurons. In: *Development* 139 (18), S. 3332–3342. DOI: 10.1242/dev.078063.
- Collins, F. S.; Brooks, L. D.; Chakravarti, A. (1998): A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. In: *Genome Res* 8 (12), S. 1229–1231.

Coop, Graham; Bullaughey, Kevin; Luca, Francesca; Przeworski, Molly (2008): The timing of selection at the human FOXP2 gene. In: *Mol Biol Evol* 25 (7), S. 1257–1259. DOI: 10.1093/molbev/msn091.

Cowan, N. (2001): The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. In: *Behav Brain Sci* 24 (1), S. 87-114; discussion 114-85.

Darwin, Christopher J.; Turvey, Michael T.; Crowder, Robert G. (1972): An auditory analogue of the sperling partial report procedure: Evidence for brief auditory storage. In: *Cognitive Psychology* 3 (2), S. 255–267. DOI: 10.1016/0010-0285(72)90007-2.

Dash, P. K.; Hochner, B.; Kandel, E. R. (1990): Injection of the cAMP-responsive element into the nucleus of Aplysia sensory neurons blocks long-term facilitation. In: *Nature* 345 (6277), S. 718–721. DOI: 10.1038/345718a0.

Davies, G.; Tenesa, A.; Payton, A.; Yang, J.; Harris, S. E.; Liewald, D. et al. (2011): Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic. In: *Mol Psychiatry* 16 (10), S. 996–1005. DOI: 10.1038/mp.2011.85.

de Geus, E J; Wright, M. J.; Martin, N. G.; Boomsma, D. I. (2001): Genetics of brain function and cognition. In: *Behav Genet* 31 (6), S. 489–495.

Deary, I. J. (1998): Differences in mental abilities. In: *BMJ* 317 (7174), S. 1701–1703.

Deary, Ian J.; Spinath, Frank M.; Bates, Timothy C. (2006): Genetics of intelligence. In: *Eur J Hum Genet* 14 (6), S. 690–700. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201588.

Deister, Arno; Laux, Gerd; Möller, Hans-Jürgen (2013): Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 5. vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Desgranges, B.; Baron, J. C.; Eustache, F. (1998): The functional neuroanatomy of episodic memory: the role of the frontal lobes, the hippocampal formation, and other areas. In: *Neuroimage* 8 (2), S. 198–213. DOI: 10.1006/nimg.1998.0359.

Devanna, Paolo; Middelbeek, Jeroen; Vernes, Sonja C. (2014): FOXP2 drives neuronal differentiation by interacting with retinoic acid signaling pathways. In: *Frontiers in cellular neuroscience* 8, S. 305. DOI: 10.3389/fncel.2014.00305.

Devlin, B.; Daniels, M.; Roeder, K. (1997): The heritability of IQ. In: *Nature* 388 (6641), S. 468–471. DOI: 10.1038/41319.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR. Text Revision (2000).

Diaz-Asper, Catherine M.; Weinberger, Daniel R.; Goldberg, Terry E. (2006): Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and some implications for cognitive therapeutics. In: *NeuroRx* 3 (1), S. 97–105. DOI: 10.1016/j.nurx.2005.12.010.

Dilling, Horst; Freyberger, Harald J. (Hg.) (2014): Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Mit Glossar und diagnostischen Kriterien sowie Referenztabellen ICD-10 vs. ICD-9 und ICD-10 vs. DSM-IV-TR. 7., überarb. Aufl. unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM (German Modification) 2014. Bern: Huber.

Draganski, Bogdan; Gaser, Christian; Busch, Volker; Schuierer, Gerhard; Bogdahn, Ulrich; May, Arne (2004): Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. In: *Nature* 427 (6972), S. 311–312. DOI: 10.1038/427311a.

Ebert, Dieter; Loew, Thomas (2005): Psychiatrie systematisch. 6. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl. (Klinische Lehrbuchreihe).

Egan, M. F.; Goldberg, T. E.; Kolachana, B. S.; Callicott, J. H.; Mazzanti, C. M.; Straub, R. E. et al. (2001): Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (12), S. 6917–6922. DOI: 10.1073/pnas.111134598.

Egan, Michael F.; Kojima, Masami; Callicott, Joseph H.; Goldberg, Terry E.; Kolachana, Bhaskar S.; Bertolino, Alessandro et al. (2003): The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. In: *Cell* 112 (2), S. 257–269.

Egan, Michael F.; Straub, Richard E.; Goldberg, Terry E.; Yakub, Imtiaz; Callicott, Joseph H.; Hariri, Ahmad R. et al. (2004): Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (34), S. 12604–12609. DOI: 10.1073/pnas.0405077101.

Ehret, Gunter (2005): Infant rodent ultrasounds -- a gate to the understanding of sound communication. In: *Behav Genet* 35 (1), S. 19–29. DOI: 10.1007/s10519-004-0853-8.

Eizirik, E.; Murphy, W. J.; O'Brien, S. J. (2001): Molecular dating and biogeography of the early placental mammal radiation. In: *J Hered* 92 (2), S. 212–219.

Enard, Wolfgang; Gehre, Sabine; Hammerschmidt, Kurt; Holter, Sabine M.; Blass, Torsten; Somel, Mehmet et al. (2009): A humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice. In: *Cell* 137 (5), S. 961–971. DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.041.

Enard, Wolfgang; Przeworski, Molly; Fisher, Simon E.; Lai, Cecilia S. L.; Wiebe, Victor; Kitano, Takashi et al. (2002): Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. In: *Nature* 418 (6900), S. 869–872. DOI: 10.1038/nature01025.

Farlow, M. R.; He, Y.; Tekin, S.; Xu, J.; Lane, R.; Charles, H. C. (2004): Impact of APOE in mild cognitive impairment. In: *Neurology* 63 (10), S. 1898–1901.

Faw, Bill (2003): Pre-frontal executive committee for perception, working memory, attention, long-term memory, motor control, and thinking: a tutorial review. In: *Conscious Cogn* 12 (1), S. 83–139.

Ferland, Russell J.; Cherry, Timothy J.; Preware, Patricia O.; Morrissey, Edward E.; Walsh, Christopher A. (2003): Characterization of Foxp2 and Foxp1 mRNA and protein in the developing and mature brain. In: *J Comp Neurol* 460 (2), S. 266–279. DOI: 10.1002/cne.10654.

Feuk, Lars; Kalervo, Aino; Lipsanen-Nyman, Marita; Skaug, Jennifer; Nakabayashi, Kazuhiko; Finucane, Brenda et al. (2006): Absence of a paternally inherited FOXP2 gene in developmental verbal dyspraxia. In: *Am J Hum Genet* 79 (5), S. 965–972. DOI: 10.1086/508902.

Finkel, D.; Pedersen, N. L.; Plomin, R.; McClearn, G. E. (1998): Longitudinal and cross-sectional twin data on cognitive abilities in adulthood: the Swedish Adoption/Twin Study of Aging. In: *Dev Psychol* 34 (6), S. 1400–1413.

Fisher, Simon E.; Scharff, Constance (2009): FOXP2 as a molecular window into speech and language. In: *Trends Genet.* 25 (4), S. 166–177. DOI: 10.1016/j.tig.2009.03.002.

Fisher, S. E.; Vargha-Khadem, F.; Watkins, K. E.; Monaco, A. P.; Pembrey, M. E. (1998): Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder. In: *Nat Genet* 18 (2), S. 168–170. DOI: 10.1038/ng0298-168.

Fletcher, P. (1990): Speech and language defects. In: *Nature* 346 (6281), S. 226. DOI: 10.1038/346226a0.

Fletcher, P. C.; Frith, C. D.; Rugg, M. D. (1997): The functional neuroanatomy of episodic memory. In: *Trends in Neurosciences* 20 (5), S. 213–218. DOI: 10.1016/S0166-2236(96)01013-2.

Flynn, James R. (1987): Massive IQ gains in 14 nations: What IQ tests really measure. In: *Psychological Bulletin* 101 (2), S. 171–191. DOI: 10.1037/0033-2909.101.2.171.

Folstein, Marshal F.; Folstein, Susan E.; McHugh, Paul R. (1975): "Mini-mental state". In: *Journal of Psychiatric Research* 12 (3), S. 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

French, Catherine A.; Groszer, Matthias; Preece, Christopher; Coupe, Anne-Marie; Rajewsky, Klaus; Fisher, Simon E. (2007): Generation of mice with a conditional *Foxp2* null allele. In: *Genesis* 45 (7), S. 440–446. DOI: 10.1002/dvg.20305.

Friedl, Marion Anna-Maria (2011): Die Bedeutung des Serotonin-2A-Rezeptorgens in der Schizophrenie. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät

Fu, Lijuan; Shi, Zhimin; Luo, Guanzheng; Tu, Weihong; Wang, XiuJie; Fang, Zhide; Li, XiaoChing (2014): Multiple microRNAs regulate human FOXP2 gene expression by targeting sequences in its 3' untranslated region. In: *Molecular brain* 7, S. 71. DOI: 10.1186/s13041-014-0071-0.

Fujita, Eriko; Tanabe, Yuko; Shiota, Akira; Ueda, Masatsugu; Suwa, Kiyotaka; Momoi, Mariko Y.; Momoi, Takashi (2008): Ultrasonic vocalization impairment of *Foxp2* (R552H) knockin mice related to speech-language disorder and abnormality of Purkinje cells. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 (8), S. 3117–3122. DOI: 10.1073/pnas.0712298105.

Fulker, D. W.; DeFries, J. C.; Plomin, R. (1988): Genetic influence on general mental ability increases between infancy and middle childhood. In: *Nature* 336 (6201), S. 767–769. DOI: 10.1038/336767a0.

Gabriel, Stacey B.; Schaffner, Stephen F.; Nguyen, Huy; Moore, Jamie M.; Roy, Jessica; Blumenstiel, Brendan et al. (2002): The structure of haplotype blocks in the human genome. In: *Science* 296 (5576), S. 2225–2229. DOI: 10.1126/science.1069424.

Gaub, S.; Groszer, M.; Fisher, S. E.; Ehret, G. (2010): The structure of innate vocalizations in *Foxp2*-deficient mouse pups. In: *Genes Brain Behav* 9 (4), S. 390–401. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2010.00570.x.

Gerdeman, G. L.; Ronesi, J.; Lovinger, D. M. (2002): Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum. In: *Nat Neurosci* 5 (5), S. 446–451. DOI: 10.1038/nn832.

Giegling, I.; Hartmann, A. M.; Genius, J.; Benninghoff, J.; Möller, H-J; Rujescu, D. (2008): Systems biology and complex neurobehavioral traits. In: *Pharmacopsychiatry* 41 Suppl 1, S. S32-6. DOI: 10.1055/s-2008-1081200.

Gilchrist, Amanda L.; Cowan, Nelson; Naveh-Benjamin, Moshe (2008): Working memory capacity for spoken sentences decreases with adult ageing: recall of fewer but not smaller chunks in older adults. In: *Memory* 16 (7), S. 773–787. DOI: 10.1080/09658210802261124.

Go, Eden P.; Prenni, Jessica E.; Wei, Jing; Jones, Arianna; Hall, Steven C.; Witkowska, H. Ewa et al. (2003): Desorption/Ionization on Silicon Time-of-Flight/Time-of-Flight Mass Spectrometry. In: *Anal. Chem.* 75 (10), S. 2504–2506. DOI: 10.1021/ac026253n.

Gobet, Fernand (2004): Chunks in memory: Evidence for the magical number four... or is it two? In: *Memory* 12 (6), S. 732–747. DOI: 10.1080/09658210344000530.

Gogos, Joseph A.; Gerber, David J. (2006): Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. In: *Trends Pharmacol Sci* 27 (4), S. 226–233. DOI: 10.1016/j.tips.2006.02.005.

Goldberg, Terry E.; Egan, Michael F.; Gscheidle, Tonya; Coppola, Richard; Weickert, Thomas; Kolachana, Bhaskar S. et al. (2003): Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. In: *Arch Gen Psychiatry* 60 (9), S. 889–896. DOI: 10.1001/archpsyc.60.9.889.

Goldberg, T. E.; Gold, J. M.; Greenberg, R.; Griffin, S.; Schulz, S. C.; Pickar, D. et al. (1993): Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. In: *Am J Psychiatry* 150 (9), S. 1355–1362.

Goldman, M. S. (1983): Cognitive impairment in chronic alcoholics. Some cause for optimism. In: *Am Psychol* 38 (10), S. 1045–1054.

Goldman-Rakic, P. S. (1994): Working memory dysfunction in schizophrenia. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6 (4), S. 348–357.

Gong, Xiaohong; Jia, Meixiang; Ruan, Yan; Shuang, Mei; Liu, Jing; Wu, Suping et al. (2004): Association between the FOXP2 gene and autistic disorder in Chinese population. In: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 127B (1), S. 113–116. DOI: 10.1002/ajmg.b.20162.

Gopnik, M. (1990): Feature-blind grammar and dysphagia. In: *Nature* 344 (6268), S. 715. DOI: 10.1038/344715a0.

Gopnik, M.; Crago, M. B. (1991): Familial aggregation of a developmental language disorder. In: *Cognition* 39 (1), S. 1–50.

Gordon H. Bower (Hg.) (1974): *Psychology of Learning and Motivation*: Academic Press.

Gottesman, Irving I.; Gould, Todd D. (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. In: *Am J Psychiatry* 160 (4), S. 636–645.

Graveley, B. R. (2001): Alternative splicing: increasing diversity in the proteomic world. In: *Trends Genet* 17 (2), S. 100–107.

Gray, Jeremy R.; Thompson, Paul M. (2004): Neurobiology of intelligence: science and ethics. In: *Nat. Rev. Neurosci.* 5 (6), S. 471–482. DOI: 10.1038/nrn1405.

Green, Michael F.; Nuechterlein, Keith H.; Gold, James M.; Barch, Deanna M.; Cohen, Jonathan; Essock, Susan et al. (2004): Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. In: *Biol Psychiatry* 56 (5), S. 301–307. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.06.023.

Groszer, Matthias; Keays, David A.; Deacon, Robert M J; de Bono, Joseph P; Prasad-Mulcare, Shweta; Gaub, Simone et al. (2008): Impaired synaptic plasticity and motor learning in mice with a point mutation implicated in human speech deficits. In: *Curr Biol* 18 (5), S. 354–362. DOI: 10.1016/j.cub.2008.01.060.

Gruber, O. (2001): Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. In: *Cereb Cortex* 11 (11), S. 1047–1055.

Gruber, Thomas (2011): Gedächtnis. 1. Aufl. Wiesbaden: VS, Verl. für Sozialwiss. (Basiswissen Psychologie).

Guan, Zhonghui; Giustetto, Maurizio; Lomvardas, Stavros; Kim, Joung-Hun; Miniaci, Maria Concetta; Schwartz, James H. et al. (2002): Integration of long-term-memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. In: *Cell* 111 (4), S. 483–493.

Guttmacher, Alan E.; Collins, Francis S. (2002): Genomic medicine--a primer. In: *N Engl J Med* 347 (19), S. 1512–1520. DOI: 10.1056/NEJMra012240.

Haddock, G.; McCarron, J.; Tarrier, N.; Faragher, E. B. (1999): Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). In: *Psychol Med* 29 (4), S. 879–889.

Haesler, Sebastian; Rochefort, Christelle; Georgi, Benjamin; Licznarski, Pawel; Osten, Pavel; Scharff, Constance (2007): Incomplete and inaccurate vocal imitation after knockdown of FoxP2 in songbird basal ganglia nucleus Area X. In: *PLoS Biol* 5 (12), S. e321. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050321.

Haesler, Sebastian; Wada, Kazuhiro; Nshdejan, A.; Morrissey, Edward E.; Lints, Thierry; Jarvis, Eric D.; Scharff, Constance (2004): FoxP2 expression in avian vocal learners and non-learners. In: *J Neurosci* 24 (13), S. 3164–3175. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4369-03.2004.

Häfner, Heinz (2005): Das Rätsel Schizophrenie. Eine Krankheit wird entschlüsselt. 3., vollst. überarb. Aufl. München: Beck.

Han, Tae-Un; Park, John; Domingues, Carlos F.; Moretti-Ferreira, Danilo; Paris, Emily; Sainz, Eduardo et al. (2014): A study of the role of the FOXP2 and CNTNAP2 genes in persistent developmental stuttering. In: *Neurobiol Dis* 69C, S. 23–31. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.04.019.

Haploview 4.2. Online verfügbar unter www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview.

Hariri, Ahmad R.; Goldberg, Terry E.; Mattay, Venkata S.; Kolachana, Bhaskar S.; Callicott, Joseph H.; Egan, Michael F.; Weinberger, Daniel R. (2003): Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. In: *J Neurosci* 23 (17), S. 6690–6694.

Harrison, P. J.; Lyon, L.; Sartorius, L. J.; Burnet, P W J; Lane, T. A. (2008): The group II metabotropic glutamate receptor 3 (mGluR3, mGlu3, GRM3): expression, function and involvement in schizophrenia. In: *J Psychopharmacol* 22 (3), S. 308–322. DOI: 10.1177/0269881108089818.

Hart, Sara A.; Petrill, Stephen A.; Deckard, Kirby Deater; Thompson, Lee A. (2007): SES and CHAOS as environmental mediators of cognitive ability: A longitudinal genetic analysis☆. In: *Intelligence* 35 (3), S. 233–242. DOI: 10.1016/j.intell.2006.08.004.

Härting C.; Markowitsch H. J.; Neufeld H.; Calabrese P.; Deisinger K., Kessler J. (2000): Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory-Scale (WSM-R). Göttingen: Hans Huber Verlag.

Härting, C., Calabrese, P. & Wagner, T. (1999): Neuropsychologische Abgrenzung von Alzheimerscher Demenz und Depression im revidierten Wechslerschen Gedächtnistest. In: *Neurologie & Rehabilitation* (5), S. 27–31.

Hashimoto, Ryota; Ikeda, Masashi; Ohi, Kazutaka; Yasuda, Yuka; Yamamori, Hidenaga; Fukumoto, Motoyuki et al. (2013): Genome-wide association study of cognitive decline in schizophrenia. In: *The American journal of psychiatry* 170 (6), S. 683–684. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12091228.

Heaton, Robert K.; Gladsjo, Julie Akiko; Palmer, Barton W.; Kuck, Julia; Marcotte, Thomas D.; Jeste, Dilip V. (2001): Stability and Course of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia. In: *Arch Gen Psychiatry* 58 (1), S. 24. DOI: 10.1001/archpsyc.58.1.24.

Hebb, D. (1949): *The organization of behavior : A neuropsychological approach*. New York: Wiley.

Heinrichs, R. W.; Zakzanis, K. K. (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. In: *Neuropsychology* 12 (3), S. 426–445.

Helmstaedter, C.; Lendt, M.; Lux, S. (2001): VLMT- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. 1.Auflage.

Hennig, Jürgen; Netter, Petra (2005): *Biopsychologische Grundlagen der Persönlichkeit*. 1. Aufl. München: Elsevier, Spektrum Akad. Verl.

Heston, L. L. (1966): Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. In: *Br J Psychiatry* 112 (489), S. 819–825.

Hill, A. B. (1965): THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? In: *Proc R Soc Med* 58, S. 295–300.

Hill, S. Kristian; Schuepbach, Daniel; Herbener, Ellen S.; Keshavan, Matcheri S.; Sweeney, John A. (2004): Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. In: *Schizophr Res* 68 (1), S. 49–63. DOI: 10.1016/S0920-9964(03)00213-5.

Hilliard, Austin T.; Miller, Julie E.; Fraley, Elizabeth R.; Horvath, Steve; White, Stephanie A. (2012): Molecular microcircuitry underlies functional specification in a basal ganglia circuit dedicated to vocal learning. In: *Neuron* 73 (3), S. 537–552. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.01.005.

Hoff, A. L.; Sakuma, M.; Wieneke, M.; Horon, R.; Kushner, M.; DeLisi, L. E. (1999): Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. In: *Am J Psychiatry* 156 (9), S. 1336–1341.

Hoogman, Martine; Guadalupe, Tulio; Zwiers, Marcel P.; Klarenbeek, Patricia; Francks, Clyde; Fisher, Simon E. (2014): Assessing the effects of common variation in the FOXP2 gene on human brain structure. In: *Frontiers in human neuroscience* 8, S. 473. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00473.

Hsieh, Jenny; Gage, Fred H. (2005): Chromatin remodeling in neural development and plasticity. In: *Curr Opin Cell Biol* 17 (6), S. 664–671. DOI: 10.1016/j.ceb.2005.09.002.

Hurst, J. A.; Baraitser, M.; Auger, E.; Graham, F.; Norell, S. (1990): An extended Family with a Dominantly Inherited Speech Disorder. In: *Developmental Medicine & Child Neurology* 32 (4), S. 352–355. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb16948.x.

International Human Genome Sequencing Consortium (2004): Finishing the euchromatic sequence of the human genome. In: *Nature* 431 (7011), S. 931–945. DOI: 10.1038/nature03001.

International HapMap Projekt (2010). Online verfügbar unter www.ncbi.nlm.nih.gov/projekts/SNP.

Jablensky, A. (2000): Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250 (6), S. 274–285.

Jacobs, Nele; van Gestel, Sofie; Derom, Catherine; Thiery, Evert; Vernon, Philip; Derom, Robert; Vlietinck, Robert (2001): Heritability estimates of intelligence in twins: effect of chorion type. In: *Behavior Genetics* 31 (2), S. 209–217. DOI: 10.1023/A:1010257512183.

Jurinke, Christian; Oeth, Paul; van den Boom, Dirk (2004): MALDI-TOF Mass Spectrometry. A Versatile Tool for High-Performance DNA Analysis. In: *MB* 26 (2), S. 147–164. DOI: 10.1385/MB:26:2:147.

Kaestner, K. H.; Knochel, W.; Martinez, D. E. (2000): Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. In: *Genes Dev* 14 (2), S. 142–146.

Kandel, E. R. (2001): The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses. In: *Biosci Rep* 21 (5), S. 565–611.

Kandel, Eric R.; Dudai, Yadin; Mayford, Mark R. (2014): The molecular and systems biology of memory. In: *Cell* 157 (1), S. 163–186. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.001.

Kane, John M.; Möller, Hans-Jurgen; Awouters, Frans (1996): Serotonin in antipsychotic treatment. Mechanisms and clinical practice. New York: M. Dekker (Medical psychiatry, 3).

Karas, M.; Bachmann, D.; Bahr, U.; Hillenkamp, F. (1987): Matrix-assisted ultraviolet laser desorption of non-volatile compounds. In: *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes* 78, S. 53–68. DOI: 10.1016/0168-1176(87)87041-6.

Karas, M.; Hillenkamp, F. (1988): Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons. In: *Anal Chem* 60 (20), S. 2299–2301.

- Katoh, Masuko; Katoh, Masaru (2004): Human FOX gene family (Review). In: *Int J Oncol* 25 (5), S. 1495–1500.
- Kay, S. R.; Fiszbein, A.; Opler, L. A. (1987): The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. In: *Schizophrenia Bulletin* 13 (2), S. 261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
- Keefe, Richard S E (2000): Working memory dysfunction and its relevance in schizophrenia. In: *Cognition in schizophrenia: characteristics, correlates, and treatment*. Oxford University Press, S. 16–49.
- Keefe, Richard S E; Harvey, Philip D. (2008): Implementation considerations for multisite clinical trials with cognitive neuroscience tasks. In: *Schizophr Bull* 34 (4), S. 656–663. DOI: 10.1093/schbul/sbn042.
- Keefe, Richard S E; Harvey, Philip D. (2012): Cognitive impairment in schizophrenia. In: *Handb Exp Pharmacol* (213), S. 11–37. DOI: 10.1007/978-3-642-25758-2_2.
- Kendler, K. S.; McGuire, M.; Gruenberg, A. M.; O'Hare, A.; Spellman, M.; Walsh, D. (1993): The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. In: *Arch Gen Psychiatry* 50 (7), S. 527–540.
- Kenny, J. T.; Meltzer, H. Y. (1991): Attention and higher cortical functions in schizophrenia. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3 (3), S. 269–275.
- Keppel, Geoffrey; Underwood, Benton J. (1962): Proactive inhibition in short-term retention of single items. In: *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 1 (3), S. 153–161. DOI: 10.1016/S0022-5371(62)80023-1.
- Kerchner, Geoffrey A.; Nicoll, Roger A. (2008): Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. In: *Nat. Rev. Neurosci.* 9 (11), S. 813–825. DOI: 10.1038/nrn2501.

Kerr, D. S.; Abraham, W. C. (1996): LTD: many means to how many ends? In: *Hippocampus* 6 (1), S. 30–34. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:1<30::AID-HIPO6>3.0.CO;2-B.

Keshavan, Matcheri S.; Tandon, Rajiv; Boutros, Nash N.; Nasrallah, Henry A. (2008): Schizophrenia, \"just the facts\": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. In: *Schizophr. Res.* 106 (2-3), S. 89–107. DOI: 10.1016/j.schres.2008.07.020.

Kety, S. S.; Rosenthal, D.; Wender, P. H.; Schulsinger, F.; Jacobsen, B. (1976): Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic. In: *Behav Genet* 6 (3), S. 219–225.

Klages, Jennifer D.; Fisk, John D.; Rockwood, Kenneth (2003): APOE genotype, memory test performance, and the risk of Alzheimer's disease in the Canadian Study of Health and Aging. In: *Dement Geriatr Cogn Disord* 15 (1), S. 1–5.

Klages, Jennifer D.; Fisk, John D.; Rockwood, Kenneth (2005): APOE genotype, vascular risk factors, memory test performance and the five-year risk of vascular cognitive impairment or Alzheimer's disease. In: *Dement Geriatr Cogn Disord* 20 (5), S. 292–297. DOI: 10.1159/000088317.

Köhler, Wolfgang; Schachtel, Gabriel; Voleske, Peter (2012): Biostatistik. Eine Einführung für Biologen und Agrarwissenschaftler. 5. Aufl. 2012. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).

Koide, R.; Kobayashi, S.; Shimohata, T.; Ikeuchi, T.; Maruyama, M.; Saito, M. et al. (1999): A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? In: *Hum Mol Genet* 8 (11), S. 2047–2053.

Konopka, Genevieve; Bomar, Jamee M.; Winden, Kellen; Coppola, Giovanni; Jonsson, Zophonias O.; Gao, Fuying et al. (2009): Human-specific transcriptional regulation of CNS development genes by FOXP2. In: *Nature* 462 (7270), S. 213–217. DOI: 10.1038/nature08549.

Kops, Geert J P L; Medema, Rene H.; Glassford, Janet; Essers, Marieke A G; Dijkers, Pascale F.; Coffey, Paul J. et al. (2002): Control of cell cycle exit and entry by protein kinase B-regulated forkhead transcription factors. In: *Mol Cell Biol* 22 (7), S. 2025–2036.

Krause, Johannes; Lalueza-Fox, Carles; Orlando, Ludovic; Enard, Wolfgang; Green, Richard E.; Burbano, Hernan A. et al. (2007): The derived FOXP2 variant of modern humans was shared with Neandertals. In: *Curr Biol* 17 (21), S. 1908–1912. DOI: 10.1016/j.cub.2007.10.008.

Krawiecka, M.; Goldberg, D.; Vaughan, M. (1977): A standardized psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients. In: *Acta Psychiatr Scand* 55 (4), S. 299–308.

Kumar, S.; Hedges, S. B. (1998): A molecular timescale for vertebrate evolution. In: *Nature* 392 (6679), S. 917–920. DOI: 10.1038/31927.

Kuperberg, G.; Heckers, S. (2000): Schizophrenia and cognitive function. In: *Curr Opin Neurobiol* 10 (2), S. 205–210.

Kurt, Simone; Fisher, Simon E.; Ehret, Gunter (2012): Foxp2 mutations impair auditory-motor association learning. In: *PLoS One* 7 (3), S. e33130. DOI: 10.1371/journal.pone.0033130.

Lafaye, Genevieve (2013): Cognitive impairment of cannabis use. In: *Rev Prat* 63 (10), S. 1428–1429.

Lai, Cecilia S L; Gerrelli, Dianne; Monaco, Anthony P.; Fisher, Simon E.; Copp, Andrew J. (2003): FOXP2 expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder. In: *Brain* 126 (Pt 11), S. 2455–2462. DOI: 10.1093/brain/awg247.

Lai, C. S.; Fisher, S. E.; Hurst, J. A.; Levy, E. R.; Hodgson, S.; Fox, M. et al. (2000): The SPCH1 region on human 7q31: genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder. In: *Am J Hum Genet* 67 (2), S. 357–368. DOI: 10.1086/303011.

Lai, C. S.; Fisher, S. E.; Hurst, J. A.; Vargha-Khadem, F.; Monaco, A. P. (2001): A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. In: *Nature* 413 (6855), S. 519–523. DOI: 10.1038/35097076.

Laroche, Fabrice; Ramoz, Nicolas; Leroy, Sophie; Fortin, Celia; Rousselot-Paillet, Berangere; Philippe, Anne et al. (2008): Polymorphisms of coding trinucleotide repeats of homeogenes in neurodevelopmental psychiatric disorders. In: *Psychiatr Genet* 18 (6), S. 295–301. DOI: 10.1097/YPG.0b013e3283060fa5.

Laruelle, Marc; Frankle, W. Gordon; Narendran, Rajesh; Kegeles, Lawrence S.; Abi-Dargham, Anissa (2005): Mechanism of action of antipsychotic drugs: from dopamine D(2) receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. In: *Clin Ther* 27 Suppl A, S. S16-24. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.07.017.

Lazarus, Ross; Klimecki, Walter T.; Palmer, Lyle J.; Kwiatkowski, David J.; Silverman, Edwin K.; Brown, Alison et al. (2002): Single-nucleotide polymorphisms in the interleukin-10 gene: differences in frequencies, linkage disequilibrium patterns, and haplotypes in three United States ethnic groups. In: *Genomics* 80 (2), S. 223–228.

LeDoux, Joseph E. (1992): Brain mechanisms of emotion and emotional learning. In: *Current Opinion in Neurobiology* 2 (2), S. 191–197. DOI: 10.1016/0959-4388(92)90011-9.

LeDoux, J. E. (1993): Emotional memory systems in the brain. In: *Behav Brain Res* 58 (1-2), S. 69–79.

Lehmann, Wolf Dieter (1996): Massenspektrometrie in der Biochemie. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum, Akad. Verl. (Spektrum Analytik).

Lencz, Todd; Smith, Christopher W.; McLaughlin, Danielle; Auther, Andrea; Nakayama, Emilie; Hovey, Lauren; Cornblatt, Barbara A. (2006): Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. In: *Biol Psychiatry* 59 (9), S. 863–871. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.09.005.

Lennon, P. A.; Cooper, M. L.; Peiffer, D. A.; Gunderson, K. L.; Patel, A.; Peters, Sarika et al. (2007): Deletion of 7q31.1 supports involvement of FOXP2 in language impairment: clinical report and review. In: *Am J Med Genet A* 143A (8), S. 791–798. DOI: 10.1002/ajmg.a.31632.

Levav, Itzhak; Rutz, Wolfgang (2002): The WHO World Health Report 2001 new understanding--new hope. In: *Isr J Psychiatry Relat Sci* 39 (1), S. 50–56.

Levchenko, Anastasia; Davtian, Stepan; Petrova, Natalia; Malashichev, Yegor (2014): Sequencing of five left-right cerebral asymmetry genes in a cohort of schizophrenia and schizotypal disorder patients from Russia. In: *Psychiatr Genet* 24 (2), S. 75–80. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000021.

Lewis, Cathryn M.; Levinson, Douglas F.; Wise, Lesley H.; DeLisi, Lynn E.; Straub, Richard E.; Hovatta, Iiris et al. (2003): Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. In: *Am J Hum Genet* 73 (1), S. 34–48. DOI: 10.1086/376549.

Li, Dawei; Cowan, Nelson; Sauls, J. Scott (2013): Estimating working memory capacity for lists of nonverbal sounds. In: *Attention, perception & psychophysics* 75 (1), S. 145–160. DOI: 10.3758/s13414-012-0383-z.

Li, Shanru; Weidenfeld, Joel; Morrissey, Edward E. (2004): Transcriptional and DNA binding activity of the Foxp1/2/4 family is modulated by heterotypic and homotypic protein interactions. In: *Mol Cell Biol* 24 (2), S. 809–822.

Liebe, Stefanie; Hoerzer, Gregor M.; Logothetis, Nikos K.; Rainer, Gregor (2012): Theta coupling between V4 and prefrontal cortex predicts visual short-term memory performance. In: *Nat. Neurosci.* 15 (3), S. 456–62, S1–2. DOI: 10.1038/nn.3038.

Liegeois, Frederique; Baldeweg, Torsten; Connelly, Alan; Gadian, David G.; Mishkin, Mortimer; Vargha-Khadem, Faraneh (2003): Language fMRI abnormalities associated with FOXP2 gene mutation. In: *Nat Neurosci* 6 (11), S. 1230–1237. DOI: 10.1038/nn1138.

Lisman, John; Yasuda, Ryohei; Raghavachari, Sridhar (2012): Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. In: *Nat Rev Neurosci* 13 (3), S. 169–182. DOI: 10.1038/nrn3192.

Liu, Yanshun; Eisenberg, David (2002): 3D domain swapping: As domains continue to swap. In: *Protein Sci* 11 (6), S. 1285–1299.

Loo, Sandra K.; Shtir, Corina; Doyle, Alys E.; Mick, Eric; McGough, James J.; McCracken, James et al. (2012): Genome-wide association study of intelligence: additive effects of novel brain expressed genes. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 51 (4), S. 432-440.e2. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.01.006.

Louro, Rodrigo; Smirnova, Anna S.; Verjovski-Almeida, Sergio (2009): Long intronic noncoding RNA transcription: expression noise or expression choice? In: *Genomics* 93 (4), S. 291–298. DOI: 10.1016/j.ygeno.2008.11.009.

Luciano, M.; Wright, M. J.; Duffy, D. L.; Wainwright, M. A.; Zhu, G.; Evans, D. M. et al. (2006): Genome-wide scan of IQ finds significant linkage to a quantitative trait locus on 2q. In: *Behav Genet* 36 (1), S. 45–55. DOI: 10.1007/s10519-005-9003-1.

MacDermot, Kay D.; Bonora, Elena; Sykes, Nuala; Coupe, Anne-Marie; Lai, Cecilia S L; Vernes, Sonja C. et al. (2005): Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. In: *Am J Hum Genet* 76 (6), S. 1074–1080. DOI: 10.1086/430841.

Mackay, T. F. (2001): The genetic architecture of quantitative traits. In: *Annu Rev Genet* 35, S. 303–339. DOI: 10.1146/annurev.genet.35.102401.090633.

Maguire, E. A.; Gadian, D. G.; Johnsrude, I. S.; Good, C. D.; Ashburner, J.; Frackowiak, R. S.; Frith, C. D. (2000): Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 (8), S. 4398–4403. DOI: 10.1073/pnas.070039597.

Maki, Pirjo; Veijola, Juha; Jones, Peter B.; Murray, Graham K.; Koponen, Hannu; Tienari, Pekka et al. (2005): Predictors of schizophrenia--a review. In: *Br Med Bull* 73-74, S. 1–15. DOI: 10.1093/bmb/ldh046.

Mansouri, Farshad A.; Rosa, Marcello G P; Atapour, Nafiseh (2015): Working Memory in the Service of Executive Control Functions. In: *Frontiers in systems neuroscience* 9, S. 166. DOI: 10.3389/fnsys.2015.00166.

Marcus, Gary F.; Fisher, Simon E. (2003): FOXP2 in focus: what can genes tell us about speech and language? In: *Trends Cogn Sci* 7 (6), S. 257–262.

Martin, S. J.; Grimwood, P. D.; Morris, R. G. (2000): Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. In: *Annu Rev Neurosci* 23, S. 649–711. DOI: 10.1146/annurev.neuro.23.1.649.

Martin, K. C.; Michael, D.; Rose, J. C.; Barad, M.; Casadio, A.; Zhu, H.; Kandel, E. R. (1997): MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in Aplysia. In: *Neuron* 18 (6), S. 899–912.

Mass R, Schoemig T, Hitschfeld K, Wall E, Haasen C. (2000): Psychopathological Syndromes of Schizophrenia: Evaluation of the Dimensional Structure of the Positive and Negative Syndrome Scale. In: *Schizophrenia Bulletin* 26 (1), S. 167–177.

Mazet, Francoise; Yu, Kai, JR; Liberles, David A.; Holland, Linda Z.; Shimeld, Sebastian M. (2003): Phylogenetic relationships of the Fox (Forkhead) gene family in the Bilateria. In: *Gene* 316, S. 79–89.

McAllister, T. W. (1983): Overview: pseudodementia. In: *Am J Psychiatry* 140 (5), S. 528–533.

McCarthy-Jones, Simon; Green, Melissa J.; Scott, Rodney J.; Tooney, Paul A.; Cairns, Murray J.; Wu, Jing Qin et al. (2014): Preliminary evidence of an interaction between the FOXP2 gene and childhood emotional abuse predicting likelihood of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. In: *J Psychiatr Res* 50, S. 66–72. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.11.012.

McClearn, G. E.; Johansson, B.; Berg, S.; Pedersen, N. L.; Ahern, F.; Petrill, S. A.; Plomin, R. (1997): Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. In: *Science* 276 (5318), S. 1560–1563.

McDaniel, Michael A. (2005): Big-brained people are smarter: A meta-analysis of the relationship between in vivo brain volume and intelligence. In: *Intelligence* 33 (4), S. 337–346. DOI: 10.1016/j.intell.2004.11.005.

McGrath, John; Saha, Sukanta; Welham, Joy; El Saadi, Ossama; MacCauley, Clare; Chant, David (2004): A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. In: *BMC Med* 2, S. 13. DOI: 10.1186/1741-7015-2-13.

Meyer, Klaus; Ueland, Per Magne (2011): Use of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for multiplex genotyping. In: *Adv Clin Chem* 53, S. 1–29.

Miller, G. A. (1956): The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. In: *Psychological Review* 63 (2), S. 81–97. DOI: 10.1037/h0043158.

Miller, Julie E.; Spiteri, Elizabeth; Condro, Michael C.; Dosumu-Johnson, Ryan T.; Geschwind, Daniel H.; White, Stephanie A. (2008): Birdsong decreases protein levels of FoxP2, a molecule required for human speech. In: *J Neurophysiol* 100 (4), S. 2015–2025. DOI: 10.1152/jn.90415.2008.

Miller, Courtney A.; Sweatt, J. David (2007): Covalent modification of DNA regulates memory formation. In: *Neuron* 53 (6), S. 857–869. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.02.022.

Mizutani, Akifumi; Matsuzaki, Ayumi; Momoi, Mariko Y.; Fujita, Eriko; Tanabe, Yuko; Momoi, Takashi (2007): Intracellular distribution of a speech/language disorder associated FOXP2 mutant. In: *Biochem Biophys Res Commun* 353 (4), S. 869–874. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.12.130.

Mohamed, S.; Paulsen, J. S.; O'Leary, D.; Arndt, S.; Andreasen, N. (1999): Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. In: *Arch Gen Psychiatry* 56 (8), S. 749–754.

Möller, H.-J; Laux, G.; Kapfhammer, H.-P (2011): Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Band 1: Allgemeine Psychiatrie, Band 2: Spezielle Psychiatrie. In: *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*.

Möller, Hans-Jürgen; Müller, N. (2010): Schizophrenie. Zukunftsperspektiven in Klinik und Forschung. Wien: Springer.

Mulder, A. B.; Arts, M. P.; Lopes da Silva, F H (1997): Short- and long-term plasticity of the hippocampus to nucleus accumbens and prefrontal cortex pathways in the rat, in vivo. In: *Eur J Neurosci* 9 (8), S. 1603–1611.

Müller, Norbert; Schwarz, M. J. (2010): Entzündliche Veränderungen als gemeinsame Pathogenese affektiver und schizophrener Erkrankungen. In: H.-J Möller und N. Müller (Hg.): Schizophrenie — Zukunftsperspektiven in Klinik und Forschung. Vienna: Springer Vienna, S. 59–91.

Murdock, B. B. Jr. (1961): The retention of individual items. In: *J Exp Psychol* 62, S. 618–625.

- Nakamura, K.; Jeong, S. Y.; Uchihara, T.; Anno, M.; Nagashima, K.; Nagashima, T. et al. (2001): SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. In: *Hum Mol Genet* 10 (14), S. 1441–1448.
- Newbury, D. F.; Bonora, E.; Lamb, J. A.; Fisher, S. E.; Lai, C S L; Baird, G. et al. (2002): FOXP2 is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment. In: *Am J Hum Genet* 70 (5), S. 1318–1327. DOI: 10.1086/339931.
- Newbury, Dianne F.; Fisher, Simon E.; Monaco, Anthony P. (2010): Recent advances in the genetics of language impairment. In: *Genome Med* 2 (1), S. 6. DOI: 10.1186/gm127.
- Newman, D. L.; Tellegen, A.; Bouchard, T J Jr (1998): Individual differences in adult ego development: sources of influence in twins reared apart. In: *J Pers Soc Psychol* 74 (4), S. 985–995.
- Niemann, H.; Sturm, W.; Thöne-Otto, A.; Willmes, K.: CVLT California Verbal Learning Test – Deutsche Adaption. SCHUHFRIED GmbH.
- Norman, R. M.; Malla, A. K. (1993): Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. In: *Br J Psychiatry* 162, S. 161–166.
- Nyberg, Lars (1998): Mapping episodic memory. In: *Behavioural Brain Research* 90 (2), S. 107–114. DOI: 10.1016/S0166-4328(97)00094-6.
- Oberauer, Klaus; Schulze, Ralf; Wilhelm, Oliver; Suss, Heinz-Martin (2005): Working memory and intelligence--their correlation and their relation: comment on Ackerman, Beier, and Boyle (2005). In: *Psychol Bull* 131 (1), S. 61-5; author reply 72-5. DOI: 10.1037/0033-2909.131.1.61.
- O'Brien, Erin K.; Zhang, Xuyang; Nishimura, Carla; Tomblin, J. Bruce; Murray, Jeffrey C. (2003): Association of specific language impairment (SLI) to the region of 7q31. In: *Am J Hum Genet* 72 (6), S. 1536–1543. DOI: 10.1086/375403.

Ocklenburg, Sebastian; Arning, Larissa; Gerding, Wanda M.; Epplen, Jörg T.; Güntürkün, Onur; Beste, Christian (2013): FOXP2 variation modulates functional hemispheric asymmetries for speech perception. In: *Brain Lang* 126 (3), S. 279–284. DOI: 10.1016/j.bandl.2013.07.001.

Oeth, P.; Beaulieu, M.; Park, C.; Kosman, D.; del Mistro, G.; van den Boom, D. and Jurinke, C. (2005): iPLEX™ Assay: Increased Plexing Efficiency and Flexibility for MassARRAY System Through Single Base Primer Extension with Mass-Modified Terminators. Online verfügbar unter www.sequenom.com.

Okazaki, Satoshi; Watanabe, Yuichiro; Hishimoto, Akitoyo; Sasada, Toru; Mouri, Kentaro; Shiroya, Kyoichi et al. (2014): Association analysis of putative cis-acting polymorphisms of interleukin-19 gene with schizophrenia. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 50 (0), S. 151–156. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.006.

Owen, M. J. (2000): Molecular genetic studies of schizophrenia. In: *Brain Res Brain Res Rev* 31 (2-3), S. 179–186.

Owen, M. J.; Craddock, N.; O'Donovan, M. C. (2005): Schizophrenia: genes at last? In: *Trends Genet* 21 (9), S. 518–525. DOI: 10.1016/j.tig.2005.06.011.

Padovani, Alessandro; Cosseddu, Maura; Premi, Enrico; Archetti, Silvana; Papetti, Alice; Agosti, Chiara et al. (2010): The speech and language FOXP2 gene modulates the phenotype of frontotemporal lobar degeneration. In: *J. Alzheimers Dis.* 22 (3), S. 923–931. DOI: 10.3233/JAD-2010-101206.

Papassotiropoulos, Andreas; Wollmer, M. Axel; Aguzzi, Adriano; Hock, Christoph; Nitsch, Roger M.; de Quervain, Dominique J-F (2005): The prion gene is associated with human long-term memory. In: *Hum. Mol. Genet.* 14 (15), S. 2241–2246. DOI: 10.1093/hmg/ddi228.

Park, Youngjoon; Won, Seongsik; Nam, Min; Chung, Joo-Ho; Kwack, Kyubum (2013): Interaction Between MAOA and FOXP2 in Association With Autism and Verbal Communication in a Korean Population. In: *J Child Neurol*. DOI: 10.1177/0883073813511301.

Parkin, Alan J. (1996): Human memory: The hippocampus is the key. In: *Current Biology* 6 (12), S. 1583–1585. DOI: 10.1016/S0960-9822(02)70778-1.

Parkin, Alan J. (1997): Human memory: Novelty, association and the brain. In: *Current Biology* 7 (12), S. R768. DOI: 10.1016/S0960-9822(06)00400-3.

Pedersen, N. L.; Friberg, L.; Floderus-Myrhed, B.; McClearn, G. E.; Plomin, R. (1984): Swedish early separated twins: identification and characterization. In: *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 33 (2), S. 243–250.

Pedersen, N. L.; McClearn, G. E.; Plomin, R.; Nesselroade, J. R.; Berg, S.; DeFaire, U. (1991): The Swedish Adoption Twin Study of Aging: an update. In: *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 40 (1), S. 7–20.

Pedersen, N. L.; Plomin, R.; Nesselroade, J. R.; McClearn, G. E. (1992): A QUANTITATIVE GENETIC ANALYSIS OF COGNITIVE ABILITIES DURING THE SECOND HALF OF THE LIFE SPAN. In: *Psychological Science* 3 (6), S. 346–352. DOI: 10.1111/j.1467-9280.1992.tb00045.x.

Pennington, B. F.; Filipek, P. A.; Lefly, D.; Chhabildas, N.; Kennedy, D. N.; Simon, J. H. et al. (2000): A twin MRI study of size variations in human brain. In: *J Cogn Neurosci* 12 (1), S. 223–232.

Peter, Beate; Raskind, Wendy H.; Matsushita, Mark; Lisowski, Mark; Vu, Tiffany; Berninger, Virginia W. et al. (2011): Replication of CNTNAP2 association with nonword repetition and support for FOXP2 association with timed reading and motor activities in a dyslexia family sample. In: *J Neurodev Disord* 3 (1), S. 39–49. DOI: 10.1007/s11689-010-9065-0.

Petersen, R. C.; Kokmen, E. (1989): Cognitive and psychiatric abnormalities in multiple sclerosis. In: *Mayo Clin Proc* 64 (6), S. 657–663.

Petrill, Stephen A.; Lipton, Paul A.; Hewitt, John K.; Plomin, Robert; Cherny, Stacey S.; Corley, Robin; DeFries, John C. (2004a): Genetic and environmental contributions to general cognitive ability through the first 16 years of life. In: *Dev Psychol* 40 (5), S. 805–812. DOI: 10.1037/0012-1649.40.5.805.

Petrill, Stephen A.; Pike, Alison; Price, Tom; Plomin, Robert (2004b): Chaos in the home and socioeconomic status are associated with cognitive development in early childhood: Environmental mediators identified in a genetic design. In: *Intelligence* 32 (5), S. 445–460. DOI: 10.1016/j.intell.2004.06.010.

Phelps, Elizabeth A.; LeDoux, Joseph E. (2005): Contributions of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior. In: *Neuron* 48 (2), S. 175–187. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.09.025.

Pinel, P.; Fauchereau, F.; Moreno, A.; Barbot, A.; Lathrop, M.; Zelenika, D. et al. (2012): Genetic Variants of FOXP2 and KIAA0319/TTRAP/THEM2 Locus Are Associated with Altered Brain Activation in Distinct Language-Related Regions. In: *Journal of Neuroscience* 32 (3), S. 817–825. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5996-10.2012.

PLINK v1.07. Online verfügbar unter <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink>.

Plomin, R. (2001): The genetics of g in human and mouse. In: *Nat Rev Neurosci* 2 (2), S. 136–141. DOI: 10.1038/35053584.

Plomin, R.; DeFries, J. C., McClearn, G. E., McGuffin, P. (2001): Behavioral genetics. 4th ed. New York: Worth Pubs.

Plomin, R.; Kosslyn, S. M. (2001): Genes, brain and cognition. In: *Nat. Neurosci.* 4 (12), S. 1153–1154. DOI: 10.1038/nn1201-1153.

Plomin, R.; Loehlin, J. C. (1989): Direct and indirect IQ heritability estimates: a puzzle. In: *Behav Genet* 19 (3), S. 331–342.

Plomin, R.; Owen, M. J.; McGuffin, P. (1994): The genetic basis of complex human behaviors. In: *Science* 264 (5166), S. 1733–1739.

Plomin, Robert; Petrill, Stephen A. (1997): Genetics and intelligence: What's new? In: *Special Issue Intelligence and Social Policy* 24 (1), S. 53–77. DOI: 10.1016/S0160-2896(97)90013-1.

Plomin, Robert; Spinath, Frank M. (2004): Intelligence: genetics, genes, and genomics. In: *J Pers Soc Psychol* 86 (1), S. 112–129. DOI: 10.1037/0022-3514.86.1.112.

Plomin, R.; Turic, D. M.; Hill, L.; Turic, D. E.; Stephens, M.; Williams, J. et al. (2004): A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1) gene is associated with cognitive ability. In: *Mol Psychiatry* 9 (6), S. 582–586. DOI: 10.1038/sj.mp.4001441.

Posthuma, Danielle; Baare, Wim F C; Hulshoff Pol, Hilleke E; Kahn, Rene S.; Boomsma, Dorret I.; De Geus, Eco J C (2003): Genetic correlations between brain volumes and the WAIS-III dimensions of verbal comprehension, working memory, perceptual organization, and processing speed. In: *Twin Res* 6 (2), S. 131–139. DOI: 10.1375/136905203321536254.

Posthuma, Danielle; De Geus, Eco J C; Baare, Wim F C; Hulshoff Pol, H E; Kahn, Rene S.; Boomsma, Dorret I. (2002): The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. In: *Nat Neurosci* 5 (2), S. 83–84. DOI: 10.1038/nn0202-83.

Posthuma, Danielle; Luciano, Michelle; Geus, Eco J C de; Wright, Margie J.; Slagboom, P. Eline; Montgomery, Grant W. et al. (2005): A genomewide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. In: *Am J Hum Genet* 77 (2), S. 318–326. DOI: 10.1086/432647.

Pritchard, J. K.; Rosenberg, N. A. (1999): Use of unlinked genetic markers to detect population stratification in association studies. In: *Am J Hum Genet* 65 (1), S. 220–228. DOI: 10.1086/302449.

Purcell, Shaun; Neale, Benjamin; Todd-Brown, Kathe; Thomas, Lori; Ferreira, Manuel A R; Bender, David et al. (2007): PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. In: *Am J Hum Genet* 81 (3), S. 559–575. DOI: 10.1086/519795.

Qiagen (2005): QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Kit Handbook. Hilden, Germany: Firma Qiagen

R Development Core Team (2011): A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. Online verfügbar unter <http://www.R-project.org/>.

Rajasethupathy, Priyamvada; Antonov, Igor; Sheridan, Robert; Frey, Sebastian; Sander, Chris; Tuschl, Thomas; Kandel, Eric R. (2012): A role for neuronal piRNAs in the epigenetic control of memory-related synaptic plasticity. In: *Cell* 149 (3), S. 693–707. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.057.

Randolph, C.; Gold, J. M.; Carpenter, C. J.; Goldberg, T. E.; Weinberger, D. R. (1993): Implicit memory in patients with schizophrenia and normal controls: effects of task demands on susceptibility to priming. In: *J Clin Exp Neuropsychol* 15 (6), S. 853–866. DOI: 10.1080/01688639308402603.

Raskind, W. H.; Hsu, L.; Berninger, V. W.; Thomson, J. B.; Wijsman, E. M. (2000): Familial aggregation of dyslexia phenotypes. In: *Behav Genet* 30 (5), S. 385–396.

Reich, D. E.; Cargill, M.; Bolk, S.; Ireland, J.; Sabeti, P. C.; Richter, D. J. et al. (2001): Linkage disequilibrium in the human genome. In: *Nature* 411 (6834), S. 199–204. DOI: 10.1038/35075590.

Reimers-Kipping, S.; Hevers, W.; Pääbo, S.; Enard, W. (2011): Humanized Foxp2 specifically affects cortico-basal ganglia circuits. In: *Neuroscience* 175 (0), S. 75–84. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.11.042.

Rice, Gregory M.; Raca, Gordana; Jakielski, Kathy J.; Laffin, Jennifer J.; Iyama-Kurtycz, Christina M.; Hartley, Sigan L. et al. (2012): Phenotype of FOXP2 haploinsufficiency in a mother and son. In: *Am J Med Genet A* 158A (1), S. 174–181. DOI: 10.1002/ajmg.a.34354.

Rice, J. P.; Reich, T.; Bucholz, K. K.; Neuman, R. J.; Fishman, R.; Rochberg, N. et al. (1995): Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. In: *Alcohol Clin Exp Res* 19 (4), S. 1018–1023.

Richter, V.; Guthke, J. (1996): Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI); Handanweisung. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag.

Richter-Levin, Gal; Akirav, Irit (2003): Emotional tagging of memory formation--in the search for neural mechanisms. In: *Brain Res Brain Res Rev* 43 (3), S. 247–256.

Rijsdijk, Fruhling V.; Vernon, P. A.; Boomsma, Dorret I. (2002): Application of hierarchical genetic models to Raven and WAIS subtests: a Dutch twin study. In: *Behav Genet* 32 (3), S. 199–210.

Rolls, Edmund T. (2013): Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. In: *Cortex*. DOI: 10.1016/j.cortex.2013.12.005.

Rowe, D. C.; Jacobson, K. C.; Van den Oord, E J (1999): Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: parental education level as moderator. In: *Child Dev* 70 (5), S. 1151–1162.

Ruiz, Juan Carlos; Soler, Maria Jose; Fuentes, Inma; Tomas, Pilar (2007): Intellectual functioning and memory deficits in schizophrenia. In: *Compr Psychiatry* 48 (3), S. 276–282. DOI: 10.1016/j.comppsy.2006.11.002.

Rujescu, Dan (2012): Schizophrenia genes: on the matter of their convergence. In: *Curr Top Behav Neurosci* 12, S. 429–440. DOI: 10.1007/7854_2011_183.

Saha, Sukanta; Chant, David; Welham, Joy; McGrath, John (2005): A systematic review of the prevalence of schizophrenia. In: *PLoS Med* 2 (5), S. e141. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020141.

Saha, Sukanta; Welham, Joy; Chant, David; McGrath, John (2006): Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: evidence from a systematic review. In: *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 41 (5), S. 338–340. DOI: 10.1007/s00127-006-0041-7.

Sanchez-Santed, F.; de Bruin, J P; Heinsbroek, R. P.; Verwer, R. W. (1997): Spatial delayed alternation of rats in a T-maze: effects of neurotoxic lesions of the medial prefrontal cortex and of T-maze rotations. In: *Behav Brain Res* 84 (1-2), S. 73–79.

Sanjuan, Julio; Tolosa, Amparo; Gonzalez, Jose Carlos; Aguilar, Eduardo Jesus; Molto, Maria Dolores; Najera, Carmen; Frutos, Rosa de (2005): FOXP2 polymorphisms in patients with schizophrenia. In: *Schizophr Res* 73 (2-3), S. 253–256. DOI: 10.1016/j.schres.2004.05.012.

Sanjuan, Julio; Tolosa, Amparo; Gonzalez, Jose C.; Aguilar, Eduardo J.; Perez-Tur, Jordi; Najera, Carmen et al. (2006): Association between FOXP2 polymorphisms and schizophrenia with auditory hallucinations. In: *Psychiatr Genet* 16 (2), S. 67–72. DOI: 10.1097/01.ypg.0000185029.35558.bb.

Sass, Henning (2003): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen -Textrevision- DSM-IV-TR. Übersetzt nach der Textrevision der vierten Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association. 4. Aufl. Göttingen: Hogrefe.

Saykin, A. J.; Shtasel, D. L.; Gur, R. E.; Kester, D. B.; Mozley, L. H.; Stafiniak, P.; Gur, R. C. (1994): Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. In: *Arch Gen Psychiatry* 51 (2), S. 124–131.

Scharff, C.; Nottebohm, F. (1991): A comparative study of the behavioral deficits following lesions of various parts of the zebra finch song system: implications for vocal learning. In: *J Neurosci* 11 (9), S. 2896–2913.

Scharff, Constance; Petri, Jana (2011): Evo-devo, deep homology and FoxP2: implications for the evolution of speech and language. In: *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 366 (1574), S. 2124–2140. DOI: 10.1098/rstb.2011.0001.

Scherer, S.; Altwegg, K.; Balsiger, H.; Fischer, J.; Jäckel, A.; Korth, A. et al. (2006): A novel principle for an ion mirror design in time-of-flight mass spectrometry. In: *International Journal of Mass Spectrometry* 251 (1), S. 73–81. DOI: 10.1016/j.ijms.2006.01.025.

Schroeder, Diane I.; Myers, Richard M. (2008): Multiple transcription start sites for FOXP2 with varying cellular specificities. In: *Gene* 413 (1-2), S. 42–48. DOI: 10.1016/j.gene.2008.01.015.

Schubert, L. A.; Jeffery, E.; Zhang, Y.; Ramsdell, F.; Ziegler, S. F. (2001): Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. In: *J Biol Chem* 276 (40), S. 37672–37679. DOI: 10.1074/jbc.M104521200.

Schürenberg, Martin; Dreisewerd, Klaus; Hillenkamp, Franz (1999): Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry of Peptides and Proteins with Particle Suspension Matrixes. In: *Anal. Chem.* 71 (1), S. 221–229. DOI: 10.1021/ac980634c.

Schwab, Sibylle G.; Wildenauer, Dieter B. (2003): Schizophrene Störungen - Suche nach genetischen Ursachen. In: *psychoneuro* 29 (4), S. 165–168. DOI: 10.1055/s-2003-39183.

Shah, Rina; Medina-Martinez, Olga; Chu, Li-Fang; Samaco, Rodney C.; Jamrich, Milan (2006): Expression of FoxP2 during zebrafish development and in the adult brain. In: *Int J Dev Biol* 50 (4), S. 435–438. DOI: 10.1387/ijdb.052065rs.

Shi, Zhimin; Luo, Guanzheng; Fu, Lijuan; Fang, Zhide; Wang, XiuJie; Li, XiaoChing (2013): miR-9 and miR-140-5p target FoxP2 and are regulated as a function of the social context of singing behavior in zebra finches. In: *J Neurosci* 33 (42), S. 16510–16521. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0838-13.2013.

Shriberg, Lawrence D.; Ballard, Kirrie J.; Tomblin, J. Bruce; Duffy, Joseph R.; Odell, Katharine H.; Williams, Charles A. (2006): Speech, prosody, and voice characteristics of a mother and daughter with a 7;13 translocation affecting FOXP2. In: *J Speech Lang Hear Res* 49 (3), S. 500–525. DOI: 10.1044/1092-4388(2006/038).

Shu, Weiguo; Cho, Julie Y.; Jiang, Yuhui; Zhang, Minhua; Weisz, Donald; Elder, Gregory A. et al. (2005): Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the Foxp2 gene. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (27), S. 9643–9648. DOI: 10.1073/pnas.0503739102.

Shu, Weiguo; Lu, Min Min; Zhang, Yuzhen; Tucker, Philip W.; Zhou, Deying; Morrissey, Edward E. (2007): Foxp2 and Foxp1 cooperatively regulate lung and esophagus development. In: *Development* 134 (10), S. 1991–2000. DOI: 10.1242/dev.02846.

Shu, W.; Yang, H.; Zhang, L.; Lu, M. M.; Morrissey, E. E. (2001): Characterization of a new subfamily of winged-helix/forkhead (Fox) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors. In: *J Biol Chem* 276 (29), S. 27488–27497. DOI: 10.1074/jbc.M100636200.

Siegelbaum, S. A.; Kandel, E. R. (1991): Learning-related synaptic plasticity: LTP and LTD. In: *Curr Opin Neurobiol* 1 (1), S. 113–120.

Sitskoorn, Margriet M.; Aleman, Andre; Ebisch, Sjoerd J H; Appels, Melanie C M; Kahn, Rene S. (2004): Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. In: *Schizophr Res* 71 (2-3), S. 285–295. DOI: 10.1016/j.schres.2004.03.007.

Soderstrom, Ken; Luo, Bin (2010): Late-postnatal cannabinoid exposure persistently increases FoxP2 expression within zebra finch striatum. In: *Dev Neurobiol* 70 (3), S. 195–203. DOI: 10.1002/dneu.20772.

Spaniel, Filip; Horacek, Jiri; Tintera, Jaroslav; Ibrahim, Ibrahim; Novak, Tomas; Cermak, Jan et al. (2011): Genetic variation in FOXP2 alters grey matter concentrations in schizophrenia patients. In: *Neurosci Lett* 493 (3), S. 131–135. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.02.024.

Spearman C. (1904): “General intelligence” objectively determined and measured. In: *American Journal of Psychology* 15: 201-293. (15), S. 201–293.

Sperling, George (1960): The information available in brief visual presentations. [Washington]: American Psychological Association.

Spiteri, Elizabeth; Konopka, Genevieve; Coppola, Giovanni; Bomar, Jamee; Oldham, Michael; Ou, Jing et al. (2007): Identification of the transcriptional targets of FOXP2, a gene linked to speech and language, in developing human brain. In: *Am J Hum Genet* 81 (6), S. 1144–1157. DOI: 10.1086/522237.

Spitzer, Manfred (2007): Lernen. Gehirnforschung und die Schule des Lebens. 1. Aufl. München: Spektrum Akademischer Verlag.

Squire, Larry R. (2004): Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. In: *Neurobiol Learn Mem* 82 (3), S. 171–177. DOI: 10.1016/j.nlm.2004.06.005.

Squire, L. R.; Knowlton, B.; Musen, G. (1993): The structure and organization of memory. In: *Annu Rev Psychol* 44, S. 453–495. DOI: 10.1146/annurev.ps.44.020193.002321.

Squire, L. R.; McKee, R. D. (1993): Declarative and nondeclarative memory in opposition: when prior events influence amnesic patients more than normal subjects. In: *Mem Cognit* 21 (4), S. 424–430.

Squire, Larry R.; Stark, Craig E L; Clark, Robert E. (2004): The medial temporal lobe. In: *Annu Rev Neurosci* 27, S. 279–306. DOI: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130.

Stefansson, Hreinn; Ophoff, Roel A.; Steinberg, Stacy; Andreassen, Ole A.; Cichon, Sven; Rujescu, Dan et al. (2009): Common variants conferring risk of schizophrenia. In: *Nature* 460 (7256), S. 744–747. DOI: 10.1038/nature08186.

Stephane, M.; Barton, S.; Boutros, N. N. (2001): Auditory verbal hallucinations and dysfunction of the neural substrates of speech. In: *Schizophr Res* 50 (1-2), S. 61–78.

Straub, Richard E.; Weinberger, Daniel R. (2006): Schizophrenia genes - famine to feast. In: *Biol Psychiatry* 60 (2), S. 81–83. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.06.002.

Strauss, Kevin A.; Puffenberger, Erik G.; Huentelman, Matthew J.; Gottlieb, Steven; Dobrin, Seth E.; Parod, Jennifer M. et al. (2006): Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2. In: *N Engl J Med* 354 (13), S. 1370–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa052773.

Stroud, James C.; Wu, Yongqing; Bates, Darren L.; Han, Aidong; Nowick, Katja; Paabo, Svante et al. (2006): Structure of the Forkhead Domain of FOXP2 Bound to DNA. In: *Structure* 14 (1), S. 159–166. DOI: 10.1016/j.str.2005.10.005.

Sturm, W.; Willmes, K. (1999): VLT/NVLT - Verbaler und Nonverbaler Lerntest. 1.Auflage.

Sullivan, Patrick F.; Kendler, Kenneth S.; Neale, Michael C. (2003): Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. In: *Arch Gen Psychiatry* 60 (12), S. 1187–1192. DOI: 10.1001/archpsyc.60.12.1187.

Süß, H.-M., Oberauer, K., Wittmann, W. W., Wilhelm, O., & Schulze, R. (2002): Working memory capacity explains reasoning ability – and a little bit more. In: *Intelligence* (30), S. 261–288.

Swan, Gary E.; Carmelli, Dorit (2002): Evidence for genetic mediation of executive control: a study of aging male twins. In: *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 57 (2), S. P133-43.

Takahashi, Kaoru; Liu, Fu-Chin; Hirokawa, Katsuiku; Takahashi, Hiroshi (2003): Expression of Foxp2, a gene involved in speech and language, in the developing and adult striatum. In: *J Neurosci Res* 73 (1), S. 61–72. DOI: 10.1002/jnr.10638.

Takahashi, Kaoru; Liu, Fu-Chin; Oishi, Takao; Mori, Takuma; Higo, Noriyuki; Hayashi, Motoharu et al. (2008): Expression of FOXP2 in the developing monkey forebrain: comparison with the expression of the genes FOXP1, PBX3, and MEIS2. In: *J Comp Neurol* 509 (2), S. 180–189. DOI: 10.1002/cne.21740.

Tandon, Rajiv; Keshavan, Matcheri S.; Nasrallah, Henry A. (2008a): Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. In: *Schizophr. Res.* 100 (1-3), S. 4–19. DOI: 10.1016/j.schres.2008.01.022.

Tandon, Rajiv; Keshavan, Matcheri S.; Nasrallah, Henry A. (2008b): Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. In: *Schizophr. Res.* 102 (1-3), S. 1–18. DOI: 10.1016/j.schres.2008.04.011.

Teramitsu, Ikuko; Kudo, Lili C.; London, Sarah E.; Geschwind, Daniel H.; White, Stephanie A. (2004): Parallel FoxP1 and FoxP2 expression in songbird and human brain predicts functional interaction. In: *J Neurosci* 24 (13), S. 3152–3163. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5589-03.2004.

Teramitsu, Ikuko; Poopatanapong, Amy; Torrisi, Salvatore; White, Stephanie A. (2010): Striatal FoxP2 is actively regulated during songbird sensorimotor learning. In: *PLoS One* 5 (1), S. e8548. DOI: 10.1371/journal.pone.0008548.

Teramitsu, Ikuko; White, Stephanie A. (2006): FoxP2 regulation during undirected singing in adult songbirds. In: *J Neurosci* 26 (28), S. 7390–7394. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1662-06.2006.

Tewes, U. (1994): Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag.

The International HapMap Consortium (2005): A haplotype map of the human genome. In: *Nature* 437 (7063), S. 1299–1320. DOI: 10.1038/nature04226.

Thierry, A. M.; Gioanni, Y.; Degenetais, E.; Glowinski, J. (2000): Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. In: *Hippocampus* 10 (4), S. 411–419. DOI: 10.1002/1098-1063(2000)10:4<411::AID-HIPO7>3.0.CO;2-A.

Thomas, A. C.; Frost, J. M.; Ishida, M.; Vargha-Khadem, F.; Moore, G. E.; Stanier, P. (2012): The speech gene FOXP2 is not imprinted. In: *Journal of Medical Genetics* 49 (11), S. 669–670. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101242.

Thompson, Richard F. (1988): The neural basis of basic associative learning of discrete behavioral responses. In: *Trends in Neurosciences* 11 (4), S. 152–155. DOI: 10.1016/0166-2236(88)90141-5.

Thompson, P. M.; Cannon, T. D.; Narr, K. L.; van Erp, T.; Poutanen, V. P.; Huttunen, M. et al. (2001): Genetic influences on brain structure. In: *Nat Neurosci* 4 (12), S. 1253–1258. DOI: 10.1038/nn758.

Toga, Arthur W.; Thompson, Paul M. (2005): Genetics of brain structure and intelligence. In: *Annu Rev Neurosci* 28, S. 1–23. DOI: 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135655.

Tolosa, Amparo; Sanjuán, Julio; Dagnall, Adam M.; Moltó, María D.; Herrero, Neus; Frutos, Rosa de (2010): FOXP2 gene and language impairment in schizophrenia: association and epigenetic studies. In: *BMC Med. Genet.* 11, S. 114. DOI: 10.1186/1471-2350-11-114.

Tomblin, J. Bruce; O'Brien, Marlea; Shriberg, Larry; Williams, Charles; Murray, Jeff; Patil, Shivanand et al. (2009): Language features in a mother and daughter of a chromosome 7;13 translocation involving FOXP2. In: *J Speech Lang Hear Res* 52 (5), S. 1157–1174. DOI: 10.1044/1092-4388(2009/07-0162).

Tsai, Shih-Jen; Hong, Chen-Jee; Yu, Younger W-Y; Chen, Tai-Jui (2004): Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. In: *Neuropsychobiology* 49 (1), S. 13–16. DOI: 10.1159/000075333.

Tsuang, Ming T.; Bar, Jessica L.; Stone, William S.; Faraone, Stephen V. (2004): Gene-environment interactions in mental disorders. In: *World Psychiatry* 3 (2), S. 73–83.

Tsuang, M. T.; Stone, W. S.; Faraone, S. V. (2001): Genes, environment and schizophrenia. In: *Br J Psychiatry Suppl* 40, S. s18-24.

Tsui, D.; Vessey, J. P.; Tomita, H.; Kaplan, D. R.; Miller, F. D. (2013): FoxP2 Regulates Neurogenesis during Embryonic Cortical Development. In: *Journal of Neuroscience* 33 (1), S. 244–258. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1665-12.2013.

Tulving, E. (1972): Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory*. In: *New York: Academic Press*, S. 381–403.

Tulving, Endel (2002): Episodic memory: from mind to brain. In: *Annu Rev Psychol* 53, S. 1–25. DOI: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114.

Turkheimer, Eric; Haley, Andreana; Waldron, Mary; D'Onofrio, Brian; Gottesman, Irving I. (2003): Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. In: *Psychol Sci* 14 (6), S. 623–628.

van Rhijn, Jon-Ruben; Vernes, Sonja C. (2015): Retinoic Acid Signaling: A New Piece in the Spoken Language Puzzle. In: *Frontiers in psychology* 6, S. 1816. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.01816.

van Scheltinga, A F Terwisscha; Bakker, S. C.; van Haren, N E M; Derks, E. M.; Buizer-Voskamp, J. E.; Cahn, W. et al. (2013): Schizophrenia genetic variants are not associated with intelligence. In: *Psychological medicine* 43 (12), S. 2563–2570. DOI: 10.1017/S0033291713000196.

Vargha-Khadem, Faraneh; Gadian, David G.; Copp, Andrew; Mishkin, Mortimer (2005): FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. In: *Nat Rev Neurosci* 6 (2), S. 131–138. DOI: 10.1038/nrn1605.

Vargha-Khadem, F.; Passingham, R. E. (1990): Speech and language defects. In: *Nature* 346 (6281), S. 226. DOI: 10.1038/346226c0.

Vargha-Khadem, F.; Watkins, K.; Alcock, K.; Fletcher, P.; Passingham, R. (1995): Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 92 (3), S. 930–933.

Vargha-Khadem, F.; Watkins, K. E.; Price, C. J.; Ashburner, J.; Alcock, K. J.; Connelly, A. et al. (1998): Neural basis of an inherited speech and language disorder. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (21), S. 12695–12700.

Venter, J. C.; Adams, M. D.; Myers, E. W.; Li, P. W.; Mural, R. J.; Sutton, G. G. et al. (2001): The sequence of the human genome. In: *Science* 291 (5507), S. 1304–1351. DOI: 10.1126/science.1058040.

Verkerk, Annemieke J M H; Mathews, Carol A.; Joosse, Marijke; Eussen, Bert H J; Heutink, Peter; Oostra, Ben A. (2003): CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. In: *Genomics* 82 (1), S. 1–9.

Vernes, Sonja C.; Newbury, Dianne F.; Abrahams, Brett S.; Winchester, Laura; Nicod, Jérôme; Groszer, Matthias et al. (2008): A functional genetic link between distinct developmental language disorders. In: *N. Engl. J. Med.* 359 (22), S. 2337–2345. DOI: 10.1056/NEJMoa0802828.

Vernes, Sonja C.; Nicod, Jerome; Elahi, Fanny M.; Coventry, Julie A.; Kenny, Niamh; Coupe, Anne-Marie et al. (2006): Functional genetic analysis of mutations implicated in a human speech and language disorder. In: *Hum Mol Genet* 15 (21), S. 3154–3167. DOI: 10.1093/hmg/ddl392.

Vernes, Sonja C.; Oliver, Peter L.; Spiteri, Elizabeth; Lockstone, Helen E.; Puliyadi, Rathi; Taylor, Jennifer M. et al. (2011): Foxp2 regulates gene networks implicated in neurite outgrowth in the developing brain. In: *PLoS Genet* 7 (7), S. e1002145. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002145.

Vernes, Sonja C.; Spiteri, Elizabeth; Nicod, Jerome; Groszer, Matthias; Taylor, Jennifer M.; Davies, Kay E. et al. (2007): High-throughput analysis of promoter occupancy reveals direct neural targets of FOXP2, a gene mutated in speech and language disorders. In: *Am J Hum Genet* 81 (6), S. 1232–1250. DOI: 10.1086/522238.

Victor, Anja (2007): Bewertung genetischer Forschungsergebnisse - Methoden und vermeidbare Fehler. Anja Victor, Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz. In: *Gesundheit und Gesellschaft : Wissenschaft : das Wissenschaftsforum in Gesundheit und Gesellschaft / Hrsg.: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) ; AOK-Bundesverband* 7, S. 14.

Vilella, Elisabet; Costas, Javier; Sanjuan, Julio; Guitart, Míriam; Diego, Yolanda de; Carracedo, Angel et al. (2008): Association of schizophrenia with DTNBP1 but not with DAO, DAOA, NRG1 and RGS4 nor their genetic interaction. In: *Journal of Psychiatric Research* 42 (4), S. 278–288. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2007.02.005.

Vink, Jacqueline M.; Boomsma, D. I. (2002): Gene finding strategies. In: *Biol Psychol* 61 (1-2), S. 53–71.

Wang, Bin; Lin, Danjuan; Li, Chuan; Tucker, Philip (2003): Multiple domains define the expression and regulatory properties of Foxp1 forkhead transcriptional repressors. In: *J Biol Chem* 278 (27), S. 24259–24268. DOI: 10.1074/jbc.M207174200.

Wassink, Thomas H.; Piven, Joseph; Vieland, Veronica J.; Pietila, Jennifer; Goedken, Rhinda J.; Folstein, Susan E.; Sheffield, Val C. (2002): Evaluation of FOXP2 as an autism susceptibility gene. In: *Am J Med Genet* 114 (5), S. 566–569. DOI: 10.1002/ajmg.10415.

Watkins, K. E.; Dronkers, N. F.; Vargha-Khadem, F. (2002a): Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. In: *Brain* 125 (Pt 3), S. 452–464.

Watkins, K. E.; Vargha-Khadem, F.; Ashburner, J.; Passingham, R. E.; Connelly, A.; Friston, K. J. et al. (2002b): MRI analysis of an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities. In: *Brain* 125 (Pt 3), S. 465–478.

Weaver, Timothy D.; Roseman, Charles C.; Stringer, Chris B. (2008): Close correspondence between quantitative- and molecular-genetic divergence times for Neandertals and modern humans. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 (12), S. 4645–4649. DOI: 10.1073/pnas.0709079105.

Weickert, Thomas W.; Goldberg, Terry E.; Gold, James M.; Bigelow, Llewellyn B.; Egan, Michael F.; Weinberger, Daniel R. (2000): Cognitive Impairments in Patients With Schizophrenia Displaying Preserved and Compromised Intellect. In: *Arch Gen Psychiatry* 57 (9), S. 907. DOI: 10.1001/archpsyc.57.9.907.

Wilcke, Arndt; Ligges, Carolin; Burkhardt, Jana; Alexander, Michael; Wolf, Christiane; Quente, Elfi et al. (2012): Imaging genetics of FOXP2 in dyslexia. In: *Eur J Hum Genet* 20 (2), S. 224–229. DOI: 10.1038/ejhg.2011.160.

Wilson, R. S.; Bienias, J. L.; Berry-Kravis, E.; Evans, D. A.; Bennett, D. A. (2002): The apolipoprotein E epsilon 2 allele and decline in episodic memory. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 (6), S. 672–677.

Wittchen, H.-U.; Zaudig, M.; Fydrich, T. (1997): SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (Achse I und II): Hogrefe.

Wolk, David A.; Budson, Andrew E. (2010): Memory systems. In: *Continuum (Minneapolis Minn)* 16 (4 Behavioral Neurology), S. 15–28. DOI: 10.1212/01.CON.0000368257.30791.3a.

Wright, M.; Geus, E. de; Ando, J.; Luciano, M.; Posthuma, D.; Ono, Y. et al. (2001): Genetics of cognition: outline of a collaborative twin study. In: *Twin Res* 4 (1), S. 48–56.

Wyatt, R. J.; Alexander, R. C.; Egan, M. F.; Kirch, D. G. (1988): Schizophrenia, just the facts. What do we know, how well do we know it? In: *Schizophr Res* 1 (1), S. 3–18.

Yin, Henry H.; Davis, Margaret I.; Ronesi, Jennifer A.; Lovinger, David M. (2006): The role of protein synthesis in striatal long-term depression. In: *J Neurosci* 26 (46), S. 11811–11820. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3196-06.2006.

Zeesman, Susan; Nowaczyk, Malgorzata J M; Teshima, Ikuko; Roberts, Wendy; Cardy, Janis Oram; Brian, Jessica et al. (2006): Speech and language impairment and oromotor dyspraxia due to deletion of 7q31 that involves FOXP2. In: *Am J Med Genet A* 140 (5), S. 509–514. DOI: 10.1002/ajmg.a.31110.

Zeigler, H. Philip; Marler, Peter (2008): Neuroscience of birdsong. Cambridge [England], New York: Cambridge University Press.

Zhang, Jianzhi; Webb, David M.; Podlaha, Ondrej (2002): Accelerated protein evolution and origins of human-specific features: Foxp2 as an example. In: *Genetics* 162 (4), S. 1825–1835.

Zhao, Yunjing; Ma, Hongwei; Wang, Yueping; Gao, Hong; Xi, Chunyan; Hua, Tainyi et al. (2010): Association between FOXP2 gene and speech sound disorder in Chinese population. In: *Psychiatry Clin. Neurosci.* 64 (5), S. 565–573. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02123.x.

Zilina, O.; Reimand, T.; Zjablovskaja, P.; Mannik, K.; Mannamaa, M.; Traat, A. et al. (2012): Maternally and paternally inherited deletion of 7q31 involving the FOXP2 gene in two families. In: *Am J Med Genet A* 158A (1), S. 254–256. DOI: 10.1002/ajmg.a.34378.

Zimbardo, Philip G.; Gerrig, Richard J.; Graf, Ralf (2004): Psychologie. 16., aktualisierte Aufl. München, Boston [u.a.]: Pearson Studium (Psychologie).

8. Danksagung

Ich danke sowohl dem ehemaligen Direktor, Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, wie auch seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai, Direktor der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, dass ich diese Promotionsarbeit an der von ihnen geleiteten Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität durchführen konnte.

Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu danke ich für die Möglichkeit an seiner Forschungsgruppe teilzunehmen, für die Bereitstellung des Themas und für die kompetente Betreuung.

Bedanken möchte ich mich zudem bei Frau PD Dr. Ina Giegling für ihre Betreuung, die Hilfe bei der Datenanalyse und statistischen Auswertung und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ich danke insbesondere Frau Dr. biol. hum. Annette Hartmann für ihre Unterstützung bei allen labortechnischen und genetischen Angelegenheiten, das detaillierte Korrekturlesen und für ihre stetige Hilfestellung bei jeder Frage.

Ich danke allen übrigen Personen, die an der Studie beteiligt waren und deren Durchführung ermöglichten. Dies sind Im Einzelnen die Laborassistenten und Assistentinnen und alle an der Studie teilnehmenden Probanden.

Bei meinen Mitdoktoranden möchte ich mich für die kollegiale Zusammenarbeit bedanken.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geb. am 04.09.1978 in München

Schule

09.1985 – 07.1989	Grundschule Egming-Oberpfammern
09.1989 – 06.1998	Gymnasium Ottobrunn, mit Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

Wehrdienst

07.1998 – 04.1999	Wehrdienst bei der deutschen Luftwaffe
-------------------	--

Studium und beruflicher Werdegang

10.1999 – 07.2000	Grundstudium der Forstwirtschaft in Weihenstephan mit Abschluss des Vordiploms
10.2000 – 02.2005	Hauptstudium der Forstwirtschaft in Weihenstephan mit Diplomarbeit und Abschluss
03.2006 – 05.2006	Pflegepraktikum für das Studium der Humanmedizin
10.2006 – 03.2009	Studium der Humanmedizin an der LMU/TU in München mit Ablegen des ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04.2009 - 02.2012	Studium der Humanmedizin an der LMU in München
02.2012 – 01.2013	Praktisches Jahr
18.04.2013	schriftlicher Teil des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
04/05.06.2013	mündlich-praktischer Teil des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
12.07.2013	Erteilung der Approbation durch die Regierung von Oberbayern
Seit 08.2014	Assistenzarzt im Klinikum Fünfseenland in Gauting

10. Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Nawrath, Timon

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Gedächtnisleistungen in Assoziation mit Polymorphismen des FOXP2- Gens

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand